HAL
open science

Polymorphismes génétiques et survenue de saignements sous anticoagulants oraux d'action directe : étude rétrospective dans une série de patients traités par rivaroxaban ou apixaban au CHU de Rouen

Johanna Raymond

To cite this version:

Johanna Raymond. Polymorphismes génétiques et survenue de saignements sous anticoagulants oraux d'action directe : étude rétrospective dans une série de patients traités par rivaroxaban ou apixaban au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01932571

HAL Id: dumas-01932571

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01932571v1

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE - UFR SANTE - Département PHARMACIE

Année 2018 N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE, option PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THÈSE
pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2018
par

Johanna RAYMOND

Née le 30 mai 1990 à Longjumeau (91)

Polymorphismes génétiques et survenue de saignements sous anticoagulants oraux d'action directe : étude rétrospective dans une série de patients traités par rivaroxaban ou apixaban au CHU de Rouen

---

Président du jury : **Pr Rémi Varin**, PU-PH, Pharmacie, CHU de Rouen

Directeur de thèse : **Dr Fabien Lamoureux**, PH, Pharmacologie, CHU de Rouen

Membres du jury : **Dr Youssef Bennis**, MCU-PH, Pharmacologie, CHU d'Amiens

Dr Paul Billoir, ASRR, Hématologie, CHU de Rouen

Dr Gaëlle Décréau-Gaillon, PH, Urgences, CHU de Rouen

Dr Charles Hervouët, PH, Pharmacie, CHU de Rouen

REMERCIEMENTS

Au Professeur Rémi Varin, Président du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et d'évaluer mon travail,

Pour votre accompagnement durant mon internat de Pharmacie Hospitalière,

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements.

Au Docteur Fabien Lamoureux, Directeur de thèse,

Pour m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce travail,

Pour ta disponibilité, tes conseils, ta bonne humeur et nos éclats de rire,

Pour ta passion pour la pharmacogénétique,

Je te remercie profondément.

Au Docteur Gaëlle Décréau-Gaillon,

Pour ton accueil chaleureux lors de mon semestre aux urgences,

Pour ton aide précieuse dans les différents projets engagés,

Je t'adresse toute ma reconnaissance et mon amitié.

Au Docteur Charles Hervouët,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,

Pour tes conseils et ton soutien pendant ma dernière année d'internat,

Sois assuré de mon profond respect.

Au Docteur Paul Billoir,

Sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour,

Je t'adresse mes sincères remerciements.

Au Docteur Youssef Bennis,

Pour avoir accepté de juger mon travail et me faire l'honneur de votre présence,

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Mes remerciements vont également…

Aux personnes ayant contribué à ce travail :

À l'équipe du laboratoire d'hémostase du Docteur Véronique Le Cam Duchez, et particulièrement à **Florence Yastremsky** pour son aide avec les échantillons d'ADN.

Au Docteur Nathalie Massy, pour m'avoir permis d'analyser les données locales de pharmacovigilance du CRPV de Rouen et à **Jean Michel Race** pour les données ANSM.

Aux Docteurs Laurent Imbert et Thomas Duflot, pour votre aide et vos conseils dans ce travail, ainsi que pour votre bonne humeur quotidienne, et à **toute l'équipe du laboratoire de pharmacologie**, Caroline, Sophie, Nancy, Marina, Patricia, David et Tony, pour vos sourires et votre accueil si chaleureux pendant mon semestre en pharmacologie. Un remerciement particulier à Caroline et David pour ma formation sur la technique de PCR.

Aux différentes équipes pharmaceutiques et médicales auprès desquelles j'ai beaucoup appris tout au long de mon parcours : à l'équipe du CH Antoine Béclère de Clamart pour un externat très riche avec une pensée particulière pour Jérôme Descout ; à l'équipe du CH de Darnétal ; à l'équipe des RCP Hépatite C du CHU de Rouen pour notre agréable collaboration ; à l'équipe du CH du Havre ; aux différentes équipes de la pharmacie du CHU de Rouen ; à l'équipe des urgences du CHU pour votre accueil, un semestre qui m'a apporté autant sur le plan professionnel que personnel.

À Charlotte, pour ta gentillesse, tes conseils et ton soutien pendant mon dernier semestre, et particulièrement pendant ces dernières semaines de rédaction. Je suis heureuse d'avoir été ton interne !

Aux belles rencontres pendant mon internat : Domitille, Justine, Constance, Xavier, Pierre, Henri et Delphine, Angèle, Karole, Marie, Nicolas, Eulalie, Marion G., Anne-Fleur, Baptiste, Marion B., Mathilde, Eloïse, Nina, Camille, Marion C., Claire, Amna, Aurélien, Tiphaine, Marie-Olivia, Damien, Emilie… et ceux que j'oublie. Merci pour tous ces moments partagés, au travail comme en dehors.

À Jacques Besnier et Christian Chéreau, pharmaciens d'officine, pour leur accueil et leur pédagogie durant mes études de pharmacie.

À toutes les belles rencontres musicales, avec un énorme remerciement à Janis et Richard pour votre passion pour la musique andine et vos sikuriada mémorables qui m'ont tant fait voyager !

À mes amis de la fac et plus particulièrement ma bande de l'ASPIC : Manou, Jerem, Nico, Marine(s), Doudou, Gaga, Thomas, Caro, Samantha et aussi Maximilien. Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour nos voyages, qu'ils soient encore nombreux ! « Blue, da ba dee, dabba da ! »

À mes amis de longue date, Elénie, Anthony et Cyril.

À ma famille, je leur dédie ce travail.
À mes oncles, tantes, cousins et grands-parents pour votre présence,
À mes parents Isabelle et Jean Marie, pour tout ce chemin accompli grâce à votre soutien sans faille depuis toujours, je vous aime !
À mon frère Nicolas, pour notre complicité. Reste la belle personne que tu es.
À mon frère Grégory, pour nos ballades dans le Colorado, et les bons moments passés ensemble. Loin des yeux mais jamais loin du cœur !
À mes neveux : Seth, Sean & Scott, I love you.

À la famille Cousin, pour votre accueil, votre présence chaleureuse et votre soutien.

À Thibault, tu es la plus belle rencontre de mon internat. Merci d'être là pour moi et de me faire rire tous les jours. Cette année difficile est derrière nous, et le meilleur est à venir !

À Mamyvonne et Papy Dédé qui veillent sur moi…

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES PROFESSEURS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2017 – 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** (*détachement*)	HCN	Médecine interne (gériatrie) - Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéphane **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	CN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
Mr Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTIER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE-BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Najla **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mr Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Biologie cellulaire
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie **CHAMPY**	Pharmacognosie
Mr Jonathan **HEDOUIN**	Chimie organique
Mme Barbara **LAMY-PELLETIER**	Pharmacie galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAÎTRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie-Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mr Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
SJ – Saint Julien Rouen	*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2

LISTE DES PROFESSEURS 6

TABLE DES MATIERES 15

LISTE DES TABLEAUX 18

LISTE DES FIGURES 19

GLOSSAIRE 20

INTRODUCTION 23

REVUE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE 26

1. Présentation des AOD, indications, posologies et évaluation par la HAS 26
2. Place des AOD dans la stratégie thérapeutique 29
3. Données locales de pharmacovigilance 31
4. Prise en charge des saignements sous AOD 32
   - 4.1. Définition d'une hémorragie grave 32
   - 4.2. Surveillance biologique 33
   - 4.3. Agents de réversion 36
     - 4.3.1. Agents hémostatiques non spécifiques 37
     - 4.3.2. Antidotes 38
       - 4.3.2.1. Idarucizumab 38
       - 4.3.2.2. Andexanet alfa 39
       - 4.3.2.3. Ciraparantag 40
       - 4.3.2.4. Complexe GDFXa-α2-macroglobuline 40
     - 4.3.3. Hémodialyse 40
     - 4.3.4. Charbon activé 40
5. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AOD 41

5.1. Dabigatran 41

5.2. Rivaroxaban 42

5.3. Apixaban 43

5.4. Edoxaban 43

6. CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 et P-gp : polymorphismes des gènes et fonctions protéiques. 44

6.1. Cytochromes P450 44

6.1.1. CYP3A4 et CYP3A5 44

6.1.2. CYP2C19 46

6.2. P-glycoprotéine 47

6.3. CES1 52

7. Pharmacogénétique des AOD 53

7.1. Dabigatran 53

7.1.1. *ABCB1* 53

7.1.2. CES 1 54

7.2. Rivaroxaban 55

7.3. Apixaban 55

7.4. Edoxaban 56

MATÉRIELS ET MÉTHODES 57

1. Étude et population 57

2. Recueil de données 57

2.1. Données démographiques 58

2.2. Données cliniques 58

2.3. Données biologiques 58

2.3.1. Dosage sanguin 58

2.3.2. Génotypage 59

2.3.3. Détermination du score génétique 60

2.3.4. Autres données 61

3. Analyse statistique 61

RÉSULTATS 63

1. DONNÉES RECUEILLIES 63

2. ÉTUDE DES CO-VARIABLES 68

2.1. Facteurs démographiques, cliniques et biologiques influençant la gravité du saignement 68

2.2. Influence de l'âge, de la protidémie et de l'indication sur la concentration sanguine en AOD 71

2.3. Variation de l'âge en fonction de l'indication 73

2.4. Adaptations posologiques 73

2.4.1. Adaptation de posologie de l'apixaban en fonction de l'âge, du poids et de la créatininémie 73

2.4.2. Adaptation de posologie du rivaroxaban en fonction de la clairance de la créatinine 74

2.5. Détermination du caractère « pic » ou « résiduelle » de la concentration en AOD.....75

3. GÉNOTYPAGES 76

4. GÉNOTYPE ET SURVENUE DE SAIGNEMENT 77

4.1. Analyse pour tous les saignements (majeurs + mineurs) 77

4.2. Analyse pour les saignements majeurs 78

5. RELATION ENTRE SCORE GÉNÉTIQUE ET CONCENTRATION SANGUINE 79

5.1. Score composite *CYP3A4*22* + *CYP3A5*3* + *ABCB1 3435C>T*.....79

5.2. Score composite *CYP3A4*22* + *CYP3A5*3*.....81

DISCUSSION.....82

CONCLUSION 91

BIBLIOGRAPHIE 92

SERMENT DE GALIEN 105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Gènes codant pour les protéines impliquées dans l'activation, le transport et/ou le métabolisme des AOD. 24

Tableau 2 : Posologies et adaptations posologiques des AOD en fonction des indications 28

Tableau 3 : Déclarations de pharmacovigilance des événements hémorragiques et thromboemboliques pour les AOD (Haute-Normandie, 2009-2017). 31

Tableau 4 : Perturbation des tests de coagulation par les AOD (adapté de Samuelson, 2017). 33

Tableau 5 : Variabilité interindividuelle d'exposition aux AOD (adapté de Cuker, 2016). 34

Tableau 6 : Conduite à tenir avant un geste chirurgical nécessaire en fonction de la concentration en AOD (adapté de Pernod, 2013). 35

Tableau 7 : Agents hémostatiques non spécifiques utilisables pour antagoniser les AOD. 37

Tableau 8 : Principaux variants du gène ABCB1 et leur impact fonctionnel. 49

Tableau 9 : Impact fonctionnel des variants de ABCB1 sur l'exposition au dabigatran. 53

Tableau 10 : Impact fonctionnel des variants de CES1 sur l'exposition au dabigatran. 54

Tableau 11 : Scores génétiques composites (adapté de Gautier-Veyret, 2015). 61

Tableau 12 : Données démographiques des patients. 63

Tableau 13 : Données cliniques des patients. 64

Tableau 14 : Données biologiques des patients. 65

Tableau 15 : Caractéristiques des patients en fonction de la gravité du saignement. 68

Tableau 16 : Génotypes et fréquences alléliques retrouvés par génotypage. 76

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique de la cascade de coagulation et cibles des anticoagulants oraux (d'après Grottke, 2015). 26

Figure 2 : Évolution de la consommation des AVK et AOD en nombre de DDJ (ANSM). 30

Figure 3 : Évolution de la consommation des différents AOD en nombre de DDJ (ANSM). 30

Figure 4 : Concentration d'AOD mesurée en fonction du délai écoulé depuis l'arrêt de l'AOD (d'après Godier, 2017) 36

Figure 5 : Représentation 3D de la structure protéique des CYP3A4 (A) et CYP3A5 (B) 45

Figure 6 : Représentation 3D de la structure protéique du CYP2C19. 46

Figure 7 : Structure protéique de la P-gp (d'après Aller, 2009) et sa représentation 3D. 47

Figure 8 : Quantité d'ARNm de la P-gp en fonction du rs1045642 (3435 C>T) (d'après Wang, 2005). 50

Figure 9 : Prédiction (Mfold) de la modification de structure secondaire de l'ARNm en fonction des polymorphismes 1236C>T, 2677G>T et 3435C>T (d'après Wang, 2005). 51

Figure 10 : Représentation 3D de la structure protéique de CES1. 52

Figure 11 : Répartition des patients inclus dans l'étude. 63

Figure 12 : Répartition des sexes en fonction de la gravité du saignement. 70

Figure 13 : Répartition des indications en fonction de la gravité du saignement. 70

Figure 14 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de l'âge. 71

Figure 15 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de la protidémie. 72

Figure 16 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de l'indication. 72

Figure 17 : Variation de l'âge en fonction de l'indication. 73

Figure 18 : Patients avec tout type de saignement : fréquence des génotypes expresseurs ou déficitaires pour chaque variants. 77

Figure 19 : Patients avec saignement majeur : fréquence des génotypes expresseurs ou déficitaires pour chaque variants. 78

Figure 20 : Répartition des patients dans les scores génétiques et proportion en fonction du caractère majeur ou mineur du saignement. 79

Figure 21 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T*. 80

Figure 22 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du caractère expresseur ou déficitaire du score génétique composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T*. 80

Figure 23 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3*. 81

Figure 24 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3* 81

GLOSSAIRE

ABCB1 : *ATP-binding cassette*, sous famille B, membre 1

ABCG2 : *ATP-binding cassette*, sous famille G, membre 2

ADN : acide désoxyribonucléique

AIT : accident ischémique transitoire

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOD : anticoagulant oral d'action directe

ARNm : acide ribonucléique messager

ASAT : aspartate aminotransférase

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATP : adénosine triphosphate

AUC : *area under curve*

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

BCRP : *breast cancer resistant protein*

CES : carboxylestérase

CG : cockcroft et gault

CGR : culot de globule rouge

Clcr : clairance de la créatinine

CT : commission de transparence

CYPxxx : cytochrome P450 isoforme xxx

DDJ : dose définie journalière

DFG : débit de filtration glomérulaire

ECT : temps d'écarine

EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique

EMA : *european medecine agency*

EP : embolie pulmonaire

ES : embolie systémique

ETEV : événements thromboemboliques veineux

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

FDA : *food and drug administration*

GDFXa : *Gla-domainless factor Xa*

GGT : gamma-glutamyl transferase

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire

GWAS : *genome wide association study*

HAS : haute autorité de santé

HPLC-MS/MS : spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide haute performance

HTZ : hétérozygote

INR : *international normalized ratio*

IPP : inhibiteur de la pompe à proton

IR : insuffisance rénale

IRSNa : inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine

kb : kilobase (= 1000 bases nucléiques)

kDa : kilo dalton (unité de poids moléculaire)

MDR1 : *multidrug resistance-associated protein 1*

MDRD : *modification of diet in renal disease*

MT : homozygote muté

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

OATP1B1 : *organic anion transporter protein 1B1*

ORL : otho-rhino-laryngologie

P-gp : P-glycoprotéine

PAL : phosphatases alcalines

PAS : pression artérielle systolique

pb : paire de base nucléique

PCR : *polymerisation chain reaction*

PKC : protéine kinase C

PPSB : prothrombine proconvertine facteur stuart facteur antihémophilique B

PTG : prothèse totale de genou

PTH : prothèse totale de hanche

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGO : reflux gastro-œsophagien

SLCO1B1 : *solute carrier organic anion transporter family, member 1B1*

SMR : service médical rendu

SNP : *single nucleotide polymorphism*

TCA : temps de céphaline activée

TP : taux de prothrombine

TQ : temps de quick

TVP : thrombose veineuse profonde

UDP : uridine diphosphate

UGT : UDP-glucuronyltransférase

VKORC1 : *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*

WT : *wild type* (sauvage)

INTRODUCTION

La prise en charge des patients nécessitant une prévention des risques thromboemboliques fait intervenir des traitements anticoagulants oraux, anti-vitamine K (AVK : fluindione, warfarine, acénocoumarol) ou anticoagulants d'action directe sur le facteur IIa (dabigatran) ou Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) et des antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). En pratique clinique, ces traitements sont caractérisés par une importante variabilité interindividuelle en termes d'efficacité et de tolérance. Ils sont fréquemment associés à des phénomènes de résistance (impliquant un risque de récidive thromboembolique) ou de toxicité (impliquant un risque accru de saignement par surexposition au médicament).

Dans notre génome, chaque gène comporte deux allèles. Lorsqu'il existe une mutation ponctuelle dans un gène, 3 génotypes sont possibles : génotype sauvage (2 allèles identiques sauvages, également appelé *wild type*), génotype hétérozygote (1 allèle sauvage et 1 allèle muté) et génotype homozygote muté (2 allèles mutés). Cela est à l'origine de la variabilité génétique interindividuelle. La pharmacogénétique est une discipline qui étudie la variabilité interindividuelle du génome responsable d'une variabilité de réponse à un traitement médicamenteux. Les analyses de pharmacogénétique sont réalisées dans deux types de situation : soit *a priori*, à visée prédictive d'un risque de toxicité ou de résistance avant initiation d'un traitement, soit *a posteriori*, après initiation d'un traitement et à visée explicative d'une anomalie de réponse thérapeutique. Certains traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires font actuellement l'objet de recommandations (1) pour la réalisation d'analyses de pharmacogénétique : AVK et

génotypage de *CYP2C9* et *VKORC1* (*vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*) (2,3), clopidogrel et génotypage des *CYP2C19*2* (4,5) et *CYP2C19*17* (6).

Concernant les anticoagulants oraux d'action directe (AOD), leur variabilité interindividuelle pourrait être liée aux polymorphismes de gènes codant pour les protéines responsables de leur activation, transport et/ou métabolisme (pharmacocinétique et pharmacodynamie), tels que *CES1, ABCB1, CYP3A4, CYP3A5* (Tableau 1).

Tableau 1 : Gènes codant pour les protéines impliquées dans l'activation, le transport et/ou le métabolisme des AOD (7–11).

DCI	Activation	Transport	Métabolisme
Dabigatran	*CES1, CES2*	*ABCB1*	*UGT1A9, UGT1A9, UGT2B15*
Rivaroxaban	-	*ABCB1, BCRP*	*CYP3A4/5, CYP2J2*
Apixaban	-	*ABCB1, BCRP*	*CYP3A4/5, CYP2C19, CYP1A2, CYP2J2*
Edoxaban	-	*ABCB1*	*CYP3A4/5*

ABCB1 : ATP-binding cassette B1, BCRP : breast cancer resistant protein, CES : carboxylestérase, CYP : cytochrome P450, UGT : UDP-glucuronyltransférase.

Quelques études sur la pharmacogénétique du dabigatran en lien avec des polymorphismes de CES1 et de la P-glycoprotéine (P-gp) ont été réalisées, mais pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, il n'existe que très peu de données disponibles dans la littérature concernant la relation entre polymorphismes génétiques et risque hémorragique. De ce fait, il n'existe pas de consensus pour effectuer de manière systématique une exploration des polymorphismes génétiques chez les patients traités par AOD et présentant un effet indésirable de type saignement. Cependant, comme mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chacune de ces molécules, l'administration concomitante d'inhibiteurs des CYP3A4/5 et de la P-gp peut induire une

augmentation de concentration sanguine, à l'image d'un déficit enzymatique d'origine génétique. Des investigations apparaissent donc nécessaires pour comprendre et anticiper le risque de saignements pourtant fréquent avec ces médicaments.

L'objectif de cette thèse est d'étudier la relation entre certains polymorphismes des gènes *CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19* et *ABCB1* ainsi que des co-variables démographiques, cliniques et biologiques et la survenue de saignements chez des patients traités par deux des AOD les plus prescrits actuellement, le rivaroxaban et l'apixaban.

REVUE GÉNÉRALE DE LA LITTÉRATURE

1. Présentation des AOD, indications, posologies et évaluation par la HAS

Le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont les quatre AOD disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (obtenue entre 2008 et 2015). Ils sont également appelés nouveaux anti-coagulants oraux (NACO) car ils ont été commercialisés après les AVK. Leur mécanisme d'action antithrombotique repose sur une inhibition directe d'un facteur de coagulation : le facteur IIa (thrombine) pour le dabigatran et le facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban (Figure 1).

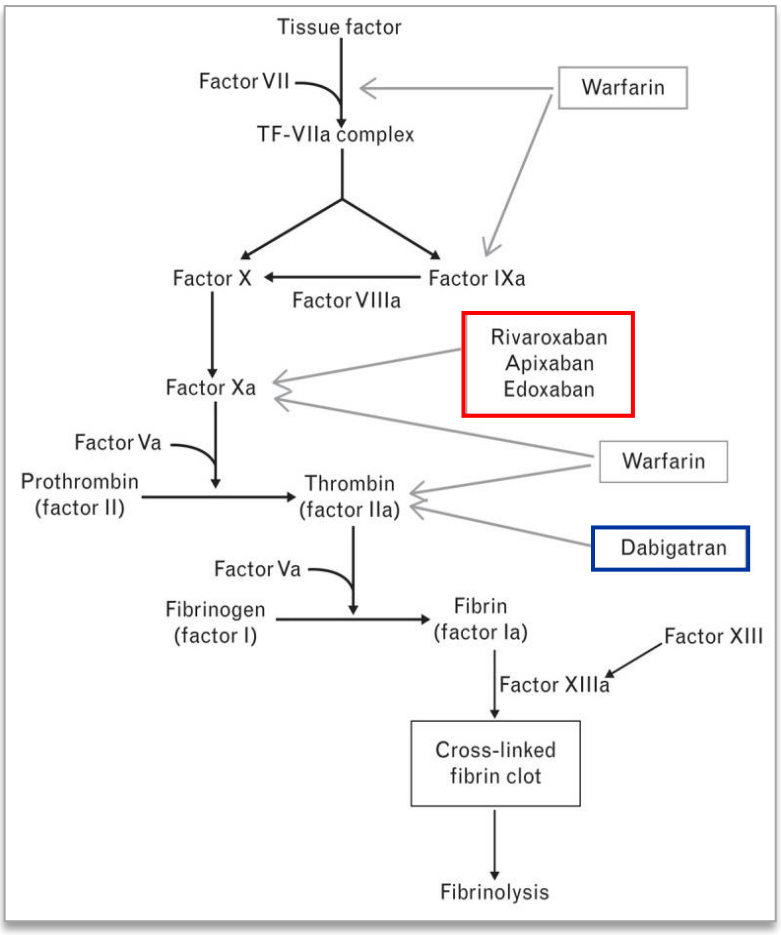

Figure 1 : Représentation schématique de la cascade de coagulation et cibles des anticoagulants oraux (d'après Grottke, 2015 (12)).

Les indications de ces quatre médicaments sont (8–11) :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) (sauf edoxaban) ;
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV), avec au moins 1 facteur de risque (antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge >75 ans, insuffisance cardiaque, diabète, hypertension artérielle) ;
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récidives chez l'adulte (sauf dabigatran).

Les posologies et adaptations posologiques respectives de chaque AOD en fonction des différentes indications sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Posologies et adaptations posologiques des AOD en fonction des indications (8–10,13).

	Dabigatran		**Rivaroxaban**		**Apixaban**		**Edoxaban**	
Indication	Posologie usuelle	Adaptation posologique	Posologie usuelle	Adaptation posologique	Posologie usuelle	Adaptation posologique	Posologie usuelle	Adaptation posologique
FANV	150 mg matin et soir	110 mg matin et soir : ▪ âge >75 ans ▪ traitement concomitant par vérapamil ▪ IR avec Clcr entre 50 et 30 mL/min ▪ gastrite, œsophagite, RGO	20 mg en 1 prise	15 mg en 1 prise : ▪ IR avec Clcr entre 50 et 15 mL/min) ▪ gastrite, œsophagite, RGO	5 mg matin et soir	2,5 mg matin et soir ▪ si au moins 2 critères suivants : ➢ âge >80 ans ➢ poids <60 kg ➢ créatinine sérique >133 µmol/L ▪ IR avec Clcr entre 30 et 15 mL/min	60 mg en 1 prise	30 mg en 1 prise : ▪ IR avec Clcr entre 50 et 15 mL/min ▪ poids <60 kg ▪ traitement concomitant par ciclosporine, dronédarone, éryhtromycine ou kétoconazole
TVP/EP	150 mg matin et soir (après au moins 5 jours d'anticoagulation parentérale)		<u>Dose d'attaque :</u> 15 mg matin et soir pendant 21 jours <u>Dose d'entretien :</u> 20 mg en 1 prise	<u>Dose entretien</u> : 15 mg en une prise si le risque de saignement et supérieur au risque de récidive	<u>Traitement :</u> 10 mg matin et soir pendant 7 jours puis 5 mg matin et soir pendant 6 mois <u>Prévention récidive :</u> 2,5 mg matin et soir	Pas d'adaptation	60 mg en 1 prise (après au moins 5 jours d'anticoagulation parentérale)	
Chirurgie programmée	220 mg en 1 prise PTH = 28 à 35 jours PTG = 10 jours	150 mg en 1 prise si : ▪ âge >75 ans ▪ IR avec Clcr <30 mL/min ▪ traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine 75 mg en 1 prise : IR avec Clcr <30 mL/min **<u>et</u>** traitement concomittant par vérapamil	10 mg en 1 prise PTH = 5 semaines PTG = 2 semaines	Pas d'adaptation	2,5 mg matin et soir PTH = 32 à 38 jours PTG = 10 à 14 jours	Pas d'adaptation		
Contre-indication	**Clcr <30 mL/min**		**Clcr <15 mL/min et atteinte hépatique associée à une coagulopathie avec risque de saignement significatif**					

IR : insuffisance rénale, Clcr : clairance de la créatinine, RGO : reflux gastro-oesophagien

La commission de transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS) a publié en février 2018 son rapport de réévaluation des AOD (14), comportant une mise à jour de leurs niveaux de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

- SMR modéré pour le dabigatran et important pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban ;
- Absence d'ASMR pour les quatre AOD en comparaison aux autres alternatives thérapeutiques, à l'exception du rivaroxaban et de l'apixaban qui obtiennent une ASMR mineure dans :
    - la prévention des ETEV lors de chirurgie programmée par rapport à l'énoxaparine (héparine de bas poids moléculaires) ;
    - la prévention des AVC/ES dans la FANV par rapport à la warfarine (apixaban uniquement)

2. Place des AOD dans la stratégie thérapeutique

Les AOD représentent une alternative au traitement de référence par AVK - warfarine, fluindione, acénocoumarol - lorsque l'INR (*international normalized ratio)* cible est difficile ou impossible à atteindre (marge thérapeutique étroite). Ils peuvent être prescrits en première intention au même titre que les AVK en fonction des critères clinico-biologiques du patient (14). Les AOD offrent théoriquement l'avantage de présenter un index thérapeutique élargi par rapport aux AVK et nécessitent moins de suivi biologique spécifique (moindre variabilité interindividuelle nécessitant des adaptations posologiques). Ils sont également moins sujets à des interactions médicamenteuses et alimentaires par rapport aux AVK (moindre variabilité intra-individuelle d'exposition au traitement).

L'évolution de consommation des AVK et AOD en France en nombre de doses définies journalières (DDJ) sont présentées dans les Figure 2 et Figure 3 (données ANSM, 2008-2017).

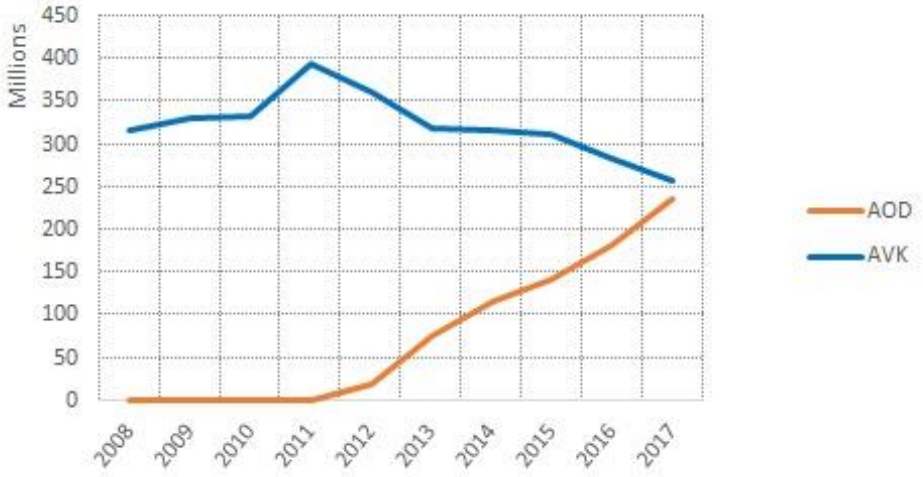

Figure 2 : Évolution de la consommation des AVK et AOD en nombre de DDJ (ANSM).

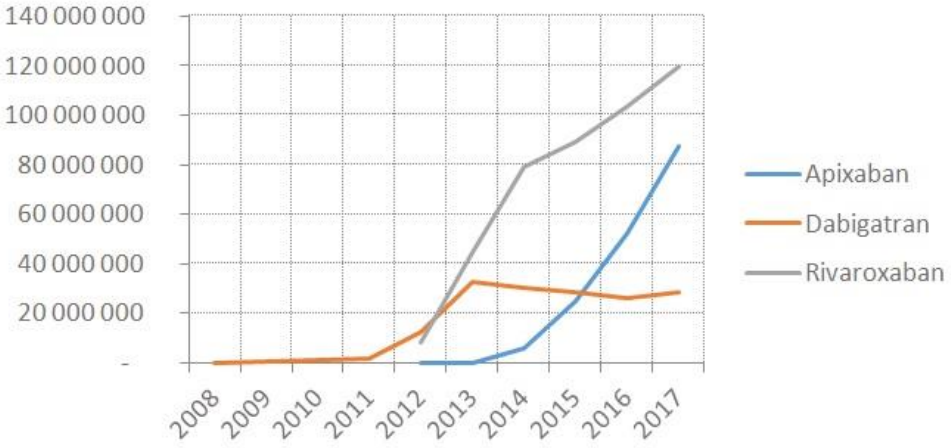

Figure 3 : Évolution de la consommation des différents AOD en nombre de DDJ (ANSM).

Bien que leur ASMR soit mineure ou absente, les AOD sont de plus en plus prescrits en comparaison aux AVK, en accord avec les recommandations établies en 2016 par l'ESC (european society of cardiology) et l'ACCP (american college of chest physicians) (15,16).

3. Données locales de pharmacovigilance

Les déclarations d'évènements indésirables reçues par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Haute-Normandie de 2009 à 2017 concernant les AOD étaient au nombre de 258, dont 5 % de décès (n=12), 20 % de mise en jeu du pronostic vital, 5 % d'autres situations médicales graves, 40 % d'hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation) et 30 % jugés sans gravité. Les patients concernés ont un âge moyen de 74 ans, et sont autant de femmes que d'hommes. A période égale, depuis la commercialisation de l'apixaban (2013-2017), la part des déclarations pour chaque molécule est de 17 %, 60 % et 23 % pour le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban respectivement. Le taux global de déclarations pour des événements thromboemboliques ou hémorragiques sous traitement par AOD est de 55 %, soit 141 événements. Leur répartition par types d'évènements indésirables est indiquée dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Déclarations de pharmacovigilance des événements hémorragiques et thromboemboliques pour les AOD (Haute-Normandie, 2009-2017).

EVENEMENTS HEMORRAGIQUES		**116 (82,3 %)**
Neurologiques	Hématome cérébral/rachidien	19 (dont 4 décès)
	Hémorragie cérébrale	10 (dont 2 décès)
Hématologiques	Hémorragie grave / Choc hémorragique	8 (dont 2 décès)
	Hématome superficiel	15
	Saignement mineur	4
Ophtalmologiques – ORL – Stomatologiques	Hémorragie oculaire	2
	Epistaxis	16
	Gingivorragie	2
Pneumologiques	Hémoptysie	5
Gastro-entérologiques	Hématémèse/méléna	7
	Hémorragie digestive	8 (dont 1 décès)
	Rectorragie	9
Urologiques	Hématurie	8
Gynécologiques	Métrorragie	3
EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES		**25 (17,7 %)**
Neurologiques	AVC	20 (dont 3 décès par transformation hémorragique)
	AIT	1
Cardio-vasculaires	TVP/EP	4

Les autres effets indésirables déclarés étaient principalement des perturbations du bilan hépatique, des allergies (éruptions cutanées…), des diarrhées et de l'anémie.

4. Prise en charge des saignements sous AOD

La prise en charge des évènements hémorragiques sous AOD reste généralement plus compliquée qu'avec les AVK dont l'action est réversible par administration de l'antidote vitamine K. A ce jour, le dabigatran est la seule molécule pour laquelle un agent de neutralisation spécifique, l'idarucizumab, est commercialisé en France.

4.1. Définition d'une hémorragie grave

Une hémorragie grave est définie par l'existence d'au moins un des critères suivants (17–19) :

- hémorragie non contrôlée par les moyens usuels, nécessitant un geste chirurgical, endoscopique ou de radiologie interventionnelle ;
- instabilité hémodynamique : pression artérielle systolique (PAS) <90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle ou pression artérielle moyenne <65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- chute de 2 g/dL d'hémoglobine ou transfusion de 2 culots de globules rouges (CGR) ;
- localisation associée à un pronostic vital ou fonctionnel : intracrânienne/intraspinale, intraoculaire/rétro-orbitaire, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémothorax, hémopéritoine/rétropéritoine, hémopéricarde.

4.2. Surveillance biologique

De par leur mécanisme d'action, les médicaments anti-IIa et anti-Xa perturbent les tests de coagulation standards : augmentation du temps de quick (TQ) / diminution du taux de prothrombine (TP), augmentation du temps de céphaline activée (TCA) et augmentation du temps d'écarine (ECT) (Tableau 4) (20). L'augmentation de ces paramètres est concentration-dépendante et molécule-dépendante (21). Il est important de connaître l'impact des AOD sur ces tests de coagulation pour éviter une mauvaise interprétation des résultats pouvant conduire à une mauvaise prise en charge.

Tableau 4 : Perturbation des tests de coagulation par les AOD (adapté de Samuelson, 2017 (20)).

Paramètres	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
↗TQ (↘ TP)	+	++	±
↗ TCA	++	+	±
↗ ECT	+++	-	-

Ces tests ne sont donc pas interprétables pour évaluer l'efficacité des AOD et leur tolérance en routine. Il existe des tests spécifiques mesurant l'activité anti-IIa ou anti-Xa, dont les résultats sont rendus en équivalents « concentration sanguine du médicament » exprimée en ng/mL (22,23). Ces tests sont indiqués dans les situations suivantes : syndrome hémorragique (ou récidive thrombotique) ou acte chirurgical urgent. En ce qui concerne les actes invasifs ou chirurgicaux programmés, ces tests n'ont pas leur place (sauf situations exceptionnelles) : un arrêt pré-opératoire de l'AOD est suffisant, selon les recommandations du groupe d'intérêt en hémostase péri opératoire (GIHP) (24).

Plusieurs études décrivent la relation entre les événements hémorragiques et la concentration sanguine élevée de ces AOD (25–27), ce qui pose la question de la nécessité d'une surveillance biologique, notamment par un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) régulier. Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe une importante variabilité intra- et inter-individuelle d'exposition (Tableau 5), notamment chez les sujets à risque (patients âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques, dénutris) (14,28,29).

Tableau 5 : Variabilité interindividuelle d'exposition aux AOD (adapté de Cuker, 2016 (28)).

AOD	Dose	Concentration au pic (ng/mL)		Concentration résiduelle (ng/mL)	
		Médiane	IC 95 %	Médiane	IC 95 %
Dabigatran	150 mg x2/j	180	64-443	90	31-225
Rivaroxaban	20 mg /j	270	184-419	26	6-87
Apixaban	5 mg x2/j	171	91-321	103	41-230
Edoxaban	60 mg /j	170	120-250	22	10-40

En s'appuyant sur les études cliniques RE-LY pour le dabigatran (30) et ROCKET-AF pour le rivaroxaban (31), ainsi que sur les données pharmacocinétiques, le GIHP a émis des propositions de prise en charge en fonction de la concentration sanguine, lorsqu'un acte chirurgical est nécessaire (32) (Tableau 6). Cependant, il est important de rappeler que ces avis d'experts ne correspondent pas à des recommandations.

Tableau 6 : Conduite à tenir avant un geste chirurgical nécessaire en fonction de la concentration en AOD (adapté de Pernod, 2013 (32)).

CONCENTRATION DE L'AOD	CONDUITE A TENIR
[C] < 30 ng/mL	Chirurgie possible : pas d'augmentation du risque hémorragique
30 ng/mL ≤ [C] < 200 ng/mL	➢ Attendre jusqu'à 12h et renouveler le dosage* ➢ Si impossibilité d'attendre : chirurgie + antagonisation si saignement peropératoire anormal
200 ng/mL ≤ [C] < 400 ng/mL	➢ Attendre 12h à 24h et renouveler le dosage* ➢ Si impossibilité d'attendre : 1. retarder au maximum le geste + discuter de l'hémodialyse pour le dabigatran, notamment pour les patients avec Clcr <50 mL/min 2. chirurgie + antagonisation si saignement peropératoire anormal
[C] ≥ 400 ng/mL	**Risque hémorragique majeur** ➢ Retarder au maximum le geste chirurgical ➢ Discuter de l'hémodialyse pour le dabigatran avant chirurgie ➢ Si impossibilité d'attendre : chirurgie + antagonisation si saignement peropératoire anormal

** Le second dosage peut permettre d'estimer le temps nécessaire pour que la concentration de l'AOD soit inférieure au seuil de 30 ng/mL.*

L'équipe de Godier s'est intéressée à la durée optimale d'arrêt du dabigatran, rivaroxaban et apixaban avant d'effectuer un geste à risque hémorragique (Figure 4). Les concentrations plasmatiques d'AOD étaient inférieures à 30 ng/mL dans 95 % des cas après 72h d'arrêt (33). Cependant, c'est le tableau clinique qui prévaut sur la valeur de concentration sanguine : en effet, de façon encore souvent inexpliquée par des phénomènes déclencheurs, certains patients peuvent présenter un saignement bien que la concentration d'AOD soit inférieure à 30 ng/mL.

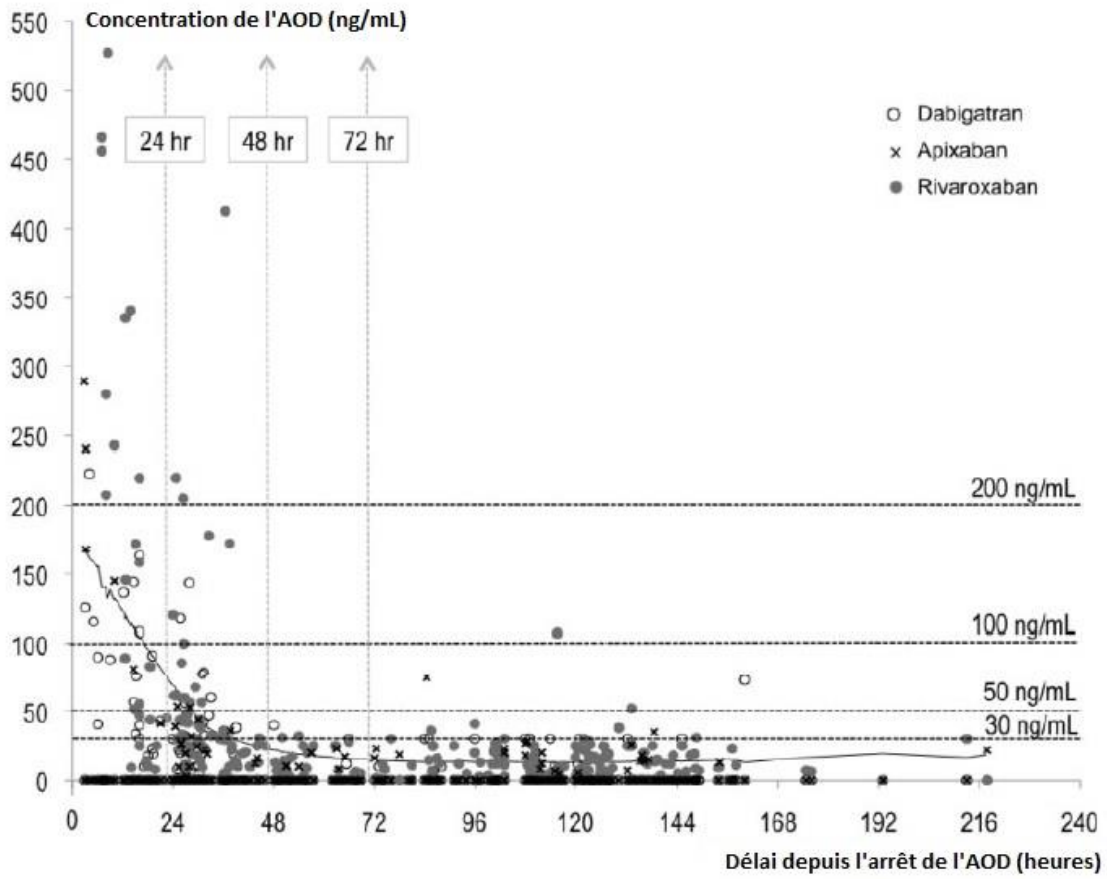

Figure 4 : Concentration d'AOD mesurée en fonction du délai écoulé depuis l'arrêt de l'AOD (d'après Godier, 2017 (33)).

4.3. Agents de réversion

À ce jour, le dabigatran est le seul AOD pour lequel un antidote est commercialisé (idarucizumab). Pour les anti-Xa, il n'existe pas d'antidote à proprement parler, mais des méthodes aspécifiques qui sont utilisées pour s'opposer aux effets des AOD. L'utilisation d'agents de réversion (ou de neutralisation) doit intervenir précocement. Concernant les hémorragies intracérébrale, cette neutralisation doit idéalement être réalisée dans les 4h car l'expansion volumique d'un hématome cérébral est majeure au-delà de 4h (34).

4.3.1. Agents hémostatiques non spécifiques

Des agents hémostatiques non spécifiques sont utilisés hors-AMM pour antagoniser l'action des AOD (Tableau 7). Ils doivent être utilisés lorsque les gestes hémostatiques et les traitements symptomatiques ne permettent pas le contrôle de l'hémorragie.

Tableau 7 : Agents hémostatiques non spécifiques utilisables pour antagoniser les AOD.

DCI	Spécialités disponibles en France	Posologie recommandée
Complexe prothrombique (PPSB, prothrombine proconvertine facteur stuart facteur antihémophilique B) : facteurs II, VII, IX et X	KANOKAD ® (LFB) OCTAPLEX® (Octapharma) CONFIDEX® (CSL-Behring)	25 à 50 UI/kg (32)
Facteurs de coagulation court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII : facteurs II, IX X, VIIa et antigène du facteur VIII	FEIBA®	30 à 50 UI/kg (32)
Facteur VII activé recombinant	NOVOSEVEN®	90 µg/kg (29)
Fibrinogène	CLOTTAFACT®	
Acide tranexamique	EXACYL®	

Le risque thrombotique lié à l'administration de PPSB ou de FEIBA® à haute dose dans de telles situations ne doit pas être négligé. Ces agents ne permettent pas de rétablir complètement les paramètres hémostatiques. Le facteur VII activé recombinant est considéré comme peu efficace et il est associé à un risque élevé d'événements thrombo-emboliques, c'est pourquoi il ne doit pas être utilisé en première intention (32).

4.3.2. Antidotes

4.3.2.1. Idarucizumab

L'idarucizumab est un antidote du dabigatran disponible depuis fin 2016. C'est un fragment d'anticorps monoclonal (Fab) humanisé dirigé contre le dabigatran. Son affinité pour le dabigatran est 350 fois supérieure à l'affinité du dabigatran pour la thrombine (facteur IIa). Son activité est considérée comme très rapide et complète (35). La dose recommandée d'idarucizumab est de 5 g (2 x 2,5 g). Sa demi-vie étant d'environ 15 à 17 h, un rebond de la concentration sanguine du dabigatran peut survenir (notamment chez les patients insuffisants rénaux), associé parfois à de nouveaux saignements (36). Une deuxième administration de 5 g peut être nécessaire dans certains cas – réapparition de saignement cliniquement pertinent ou menaçant le pronostic vital ou patient nécessitant une deuxième intervention chirurgicale (37). Le traitement par dabigatran peut être réintroduit 24 h après administration de l'idarucizumab, lorsque la situation clinique est stabilisée (37). L'étude de Glund *et al.* en 2015 sur la tolérance et la sécurité d'emploi de l'idarucizumab *versus* placebo chez des volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 18 à 45 ans, a montré une bonne tolérance et l'absence de toxicité, notamment pour le risque thrombotique, indépendamment de la dose administrée (de 20 mg à 8 g) (38). L'idarucizumab ne présente pas de propriétés pro-coagulantes et n'interagit pas avec les autres traitements non spécifiques pouvant être utilisés de manière concomitante (39). Cependant, dans l'étude d'efficacité et de sécurité d'emploi RE-VERSE-AD (phase III) (36,40), l'idarucizumab n'a pas été comparé aux traitements de référence ni à un placebo, et le critère de jugement était le temps de thrombine et non pas la mortalité, ce qui peut être contesté. Le taux d'événements thromboemboliques survenant précocement après son administration est

de l'ordre de 6 à 7 % (36). De plus, un nombre croissant de case-reports mentionnent un possible lien entre l'utilisation de l'idarucizumab avant thrombolyse chez des patients sous dabigatran atteints d'un AVC et la survenue de complications cliniques (41,42). Le temps entre l'administration de l'idarucizumab et la dernière prise de dabigatran, ainsi que les comorbidités des patients, seraient à prendre en compte pour éviter la survenue de ces complications. Dans une lettre à l'éditeur, Cappellari rappelle également que, dans ce domaine, les résultats négatifs ne sont pas souvent publiés, contrairement aux bons résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi (41).

4.3.2.2. Andexanet alfa

L'andexanet alpha est un agent de neutralisation du rivaroxaban et de l'apixaban. Cette molécule consiste en un facteur Xa recombinant modifié par inactivation des domaines riches en acide carboxyglutamique (Gla) : il s'agit du GDFXa (Gla-domainless Factor Xa). Cette molécule peut lier les anti-Xa mais n'active pas la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) (43). La demande d'AMM est en cours d'évaluation par l'agence europénne du médicament (EMA). Il a été approuvé par la FDA (*food and drug administration*) le 04/05/2018, sous le nom d'ANDEXXA.

Son administration consiste en un bolus (15 à 30 min) suivi d'une perfusion intraveineuse de 2 h en raison de sa courte demi-vie (environ 1 h) (44). Les posologies sont différentes en fonction de l'AOD :

- rivaroxaban : bolus de 800 mg + 8 mg/min en IV sur 2 h ;
- apixaban : bolus de 400 mg + 4 mg/min en IV sur 2 h.

Son action ne provoque pas d'effondrement rapide des concentrations sanguines en rivaroxaban ou apixaban, tel que l'on peut l'observer avec l'idarucizumab pour le dabigatran. Concernant son profil de sécurité, l'étude ANNEXA-4, réalisée sur 67 patients, a mis en évidence la survenue d'événements thromboemboliques pour 18 % des patients dans le mois qui a suivi l'administration ainsi qu'une incidence de décès de 15 % (45).

4.3.2.3. Ciraparantag

Le ciraparantag (appelé également PER977) est agent de neutralisation universel des anti-Xa (dont le fondaparinux), anti-IIa et des héparines. Cette molécule est synthétique et de faible poids moléculaire (46). Elle est en cours de développement clinique (phase II).

4.3.2.4. Complexe GDFXa-α2-macroglobuline

Le complexe entre le GDFXa et α2-macroglobuline est une nouvelle perspective d'antidote pour les anti-Xa. Elle ne montre ni action anticoagulante ni action thrombogène *in vitro* et *in vivo*, et réduirait simplement la fraction d'anti-Xa circulante (43).

4.3.3. Hémodialyse

Le recours à l'hémodialyse n'est possible que pour le dabigatran. Elle permet de réduire sa concentration de 40 à 60 % en 4 heures (47).

4.3.4. Charbon activé

Le charbon actif peut être utilisé si la dernière prise de l'AOD a eu lieu dans les 2 à 4 dernières heures (19).

5. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AOD

5.1. Dabigatran

Le dabigatran est administré sous forme de prodrogue, le dabigatran étexilate. Sa biodisponibilité est de 7 % (48). C'est un substrat de la P-gp, ce qui implique des interactions médicamenteuses avec des inducteurs puissants de la P-gp (rifampicine, millepertuis, carbamazépine, phenytoïne...) et des inhibiteurs de la P-gp (kétoconazole par voie systémique, itraconazole, ritonavir, ciclosporine, clarithromycine, dronédarone, amiodarone, quinidine, vérapamil, ticagrélor) (8,48). Le dabigatran étexilate est activé par des carboxylestérases (CES) intestinales (isoforme CES2) et hépatocytaires (isoforme CES1), pour former des métabolites à courte durée de vie, BIBR 951 et BIBR 1087. Une hydrolyse non enzymatique transforme également la prodrogue en BIBR 1087. Les métabolites intermédiaires sont à leur tour hydrolysés par CES1 dans les hépatocytes pour conduire au dabigatran actif (49,50). La liaison du dabigatran aux protéines plasmatiques est de 35 % (51). Le dabigatran est métabolisé en faible proportion (<10 %) par les UGT isoformes 1A9, 2B7 et 2B15, conduisant à quatre métabolites actifs (50). Le dabigatran n'est pas métabolisé par les CYP450 et n'a pas de propriété inductrice ou inhibitrice des CYP450, sauf à concentration supra-thérapeutique (*in vitro* à 100 µM : inhibition des CYP3A4 et CYP2E1) (48,51). Le dabigatran et ses métabolites sont éliminés principalement par voie urinaire (80-90 %). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est relativement longue : 12 à 17 h (48).

5.2. Rivaroxaban

Le rivaroxaban dispose d'une bonne biodisponibilité par voie orale, de l'ordre de 80 % (7). Le pic de concentration plasmatique est obtenu 2 à 4 h après la prise. La variabilité interindividuelle d'exposition est importante : 30 à 40 %. Le rivaroxaban est transporté par la P-gp et la protéine BCRP, codée par le gène *ABCG2* (52). Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (92-95 %) (53). Les deux tiers de la dose administrée sont métabolisés, principalement par la voie des cytochromes P450 isoformes 3A4, 3A5 et 2J2 (CYP3A4, CYP3A5 et CYP2J2) et également par des mécanismes indépendant des CYP450. Cette métabolisation conduit à la formation de 18 métabolites inactifs différents, à leur tour éliminés à 50 % par voie urinaire et 50 % par voie fécale. Le tiers restant du rivaroxaban est éliminé sous forme inchangée par voie urinaire. Sa demi-vie moyenne d'élimination plasmatique est de 10 h. Le rivaroxaban ne présente pas d'effet inducteur ou inhibiteur des CYP450 (9). L'administration d'inhibiteurs enzymatiques puissants des CYP3A4/5 et de la P-gp (tels que ritonavir, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole….) augmente d'un facteur 2,6 en moyenne les concentrations plasmatiques du rivaroxaban, ce qui majore significativement sa pharmacodynamie et le risque de saignement (9). Cependant, l'augmentation dans une moindre mesure de la concentration plasmatique avec d'autres inhibiteurs puissants des CYP3A4/5 et/ou de la P-gp (tels que érythromycine, clarithromycine, fluconazole), n'a pas été jugée cliniquement pertinente ; les données concernant la dronédarone sont limitées (9). L'administration concomitante du rivaroxaban avec des inducteurs enzymatiques puissants des CYP3A et de la P-gp (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) est susceptible de réduire sa concentration plasmatique (9).

5.3. Apixaban

L'apixaban présente une biodisponibilité par voie orale d'environ 50 % (7). La concentration plasmatique maximale est atteinte 3 à 4 h après la prise. Les variabilités intra-individuelle et interindividuelle sont de l'ordre de 20 % et 30 % respectivement (10). L'apixaban est transporté par la P-gp et la BCRP. La liaison aux protéines plasmatiques est forte (87 %) (53). Un quart de la quantité absorbée est transformé en métabolites inactifs par les CYP3A4 et CYP3A5 principalement, mais aussi par les CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2J2 (52). L'apixaban est excrété pour 27 % dans les urines sous forme inchangée. Le reste de l'apixaban et les métabolites inactifs sont éliminés par voie fécale. Sa demi-vie est d'environ 12 h (10). L'administration concomitante d'inhibiteurs enzymatiques puissants des CYP3A4/5 et de la P-gp augmente d'un facteur 2 en moyenne la concentration sanguine de l'apixaban (10). D'autres substances actives, plus faiblement inhibitrices des CYP3A4/5 et de la P-gp (diltiazem, naproxène, clarithromycine, amiodarone, vérapamil, quinidine), peuvent augmenter de façon moins marquée la concentration plasmatique de l'apixaban (10). A l'inverse, la co-administration d'apixaban avec des inducteurs enzymatiques des CYP3A4/5 et de la P-gp (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut réduire sa concentration plasmatique (10).

5.4. Edoxaban

La biodisponibilité de l'edoxaban est de l'ordre de 60 % (7). La concentration maximale est atteinte en 1 à 2 h. L'edoxaban est substrat de la P-gp. Il se lie aux protéines plasmatiques à hauteur de 55 % (53). Il est métabolisé par la CES1 et le CYP3A4/5 (52) en 3 métabolites actifs en faible proportion (environ 10 %), dont le M4 est substrat du transporteur OATP1B1 (*organic anion transporter protein 1B1*) codé par le gène *SLCO1B1* (*solute carrier organic*

anion transporter family, member 1B1). L'élimination de l'edoxaban est à 35 % par voie urinaire, le reste de la fraction inchangée et des métabolites étant excrétés par voie fécale. Sa demi-vie est de 10 à 14 h (11). Les inhibiteurs enzymatiques puissants de la P-gp augmentent l'exposition systémique de l'edoxaban d'un facteur 1,5 à 2 (11).

6. CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 et P-gp : polymorphismes des gènes et fonctions protéiques.

6.1. Cytochromes P450

Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines participant au métabolisme de nombreux composés endogènes et exogènes (ou xénobiotiques) par différentes réactions d'oxydoréduction (54). Elles sont réparties en 4 familles : CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4.

6.1.1. CYP3A4 et CYP3A5

Le CYP3A4 et le CYP3A5 sont des isoenzymes appartenant à la sous-famille CYP3A (Figure 5). Le CYP3A4 est principalement exprimé dans le tissu hépatique et minoritairement dans l'intestin. Le CYP3A5 est plus faiblement exprimé dans le tissu hépatique. Il est également présent au niveau du rein, du poumon ou du colon (54). Le CYP3A4 est l'isoforme prédominante du CYP450 dans le foie humain adulte (30 %). Les CYP3A4 et CYP3A5 possèdent près de 85 % de substrats en commun et le CYP3A4 est responsable du métabolisme d'environ 60 à 75 % des médicaments (55,56). Le CYP3A4 est caractérisé par une importante variabilité interindividuelle de son activité métabolique. Elle résulte majoritairement de l'activité de facteurs de régulation, notamment l'activité inhibitrice ou inductrice de certains xénobiotiques, et minoritairement de polymorphismes génétiques (56).

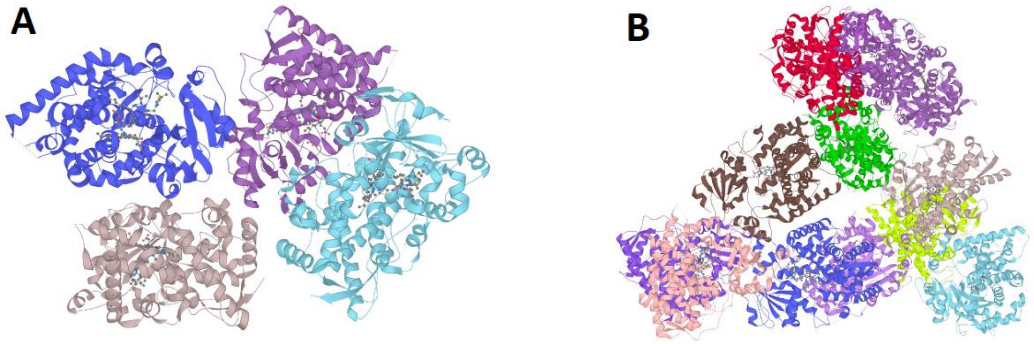

Figure 5 : Représentation 3D de la structure protéique des CYP3A4 (A) (57) et CYP3A5 (B) (58).

Les gènes *CYP3A4* et *CYP3A5* sont situés sur un même locus du chromosome 7 (56). Le gène *CYP3A4* comporte 13 exons et 12 introns (environ 27 kb) (59). A ce jour, près d'une cinquantaine de variants ont été décrits. La majorité d'entre eux n'ont pas d'impact sur l'expression ou la fonction du CYP3A4 (56). Le *CYP3A4*22* (rs35599367) est le variant le plus fréquent avec une fréquence de 5 % en population caucasienne (60). Il est situé dans l'intron 6 (15389 C>T) et engendre une diminution d'activité du CYP3A4 (55). Le *CYP3A5* se compose 9 exons. Il comporte 25 variants alléliques, dont le *CYP3A5*3* (rs776746, 6986A>G), responsable d'une perte de fonction par apparition d'un codon stop prématuré : c'est le variant le plus fréquent et le plus étudié (61). Ce variant est très fréquent dans la population caucasienne (94 %) (62), ce qui explique que seulement 5 à 10 % des caucasiens expriment une protéine fonctionnelle, contre 60 % des africains ou afro-américains (54). Selon une étude japonnaise, les haplotypes des *CYP3A4* et *CYP3A5* seraient en déséquilibre de liaison partiel (63).

6.1.2. CYP2C19

Le cytochrome P450 2C19 (Figure 6) participe au métabolisme hépatique de nombreux médicaments tels que les antidépresseurs, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et la prodrogue clopidogrel (antiagrégant plaquettaire). Cette enzyme est exprimée principalement dans le tissus hépatique, et dans une moindre mesure dans le tissus intestinal (64). Le CYP2C19 est sensible aux inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le ritonavir, la dexaméthasone et le millepertuis (65), ainsi qu'aux inhibiteurs enzymatiques tels que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les IPP et les contraceptifs à base d'œstrogènes (qui inhibent la transcription du gène et donc l'activité du CYP2C19) (66).

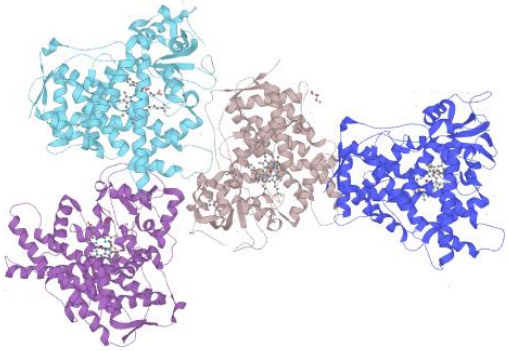

Figure 6 : Représentation 3D de la structure protéique du CYP2C19 (67).

Le gène *CYP2C19* est situé sur le chromosome 10 et comporte plus de 25 variants. Dans la population caucasienne, le variant « perte de fonction » le plus courant est le *CYP2C19*2* G>A (rs4244285, 14 %) qui résulte en une protéine tronquée non fonctionnelle (68). Le variant « gain de fonction » est le variant *CYP2C19*17* C>A/T (rs12248560, 22 %), situé dans le promoteur du gène et qui en augmente l'expression enzymatique (6). L'impact clinique

de ces variants est reconnu, notamment concernant le métabolisme de la prodrogue clopidogrel en son métabolite actif : le variant *2 est responsable d'une inefficacité du traitement et le variant *17 d'une toxicité (69).

6.2. P-glycoprotéine

La P-gp est une protéine de 1280 acides aminés, de poids moléculaire 170 kDa, appartenant à la famille des transporteurs ABC (*ATP binding cassette*) (70). Sa structure tridimensionnelle comprend 2 sous-unités comportant chacune 6 domaines transmembranaires et un site de liaison à l'ATP cytoplasmique (71), reliées par une région de 60 acides aminés chargés (72) (Figure 7).

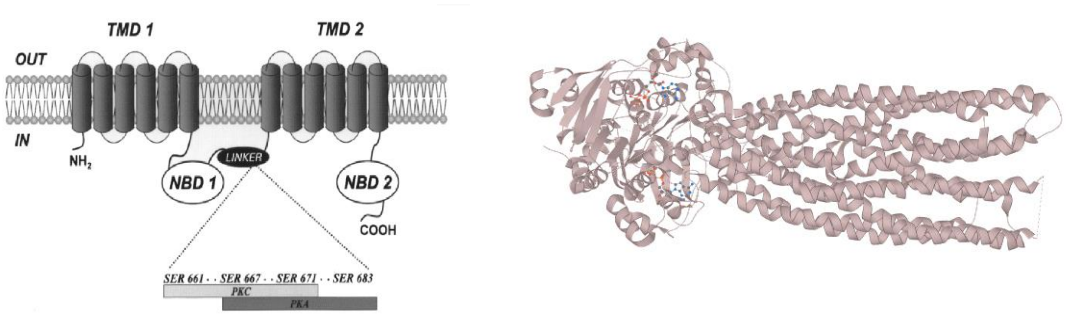

Figure 7 : Structure protéique de la P-gp (d'après Aller, 2009 (73)) et sa représentation 3D (74).

La P-gp est une protéine membranaire d'efflux présentant la capacité de transporter des composés exogènes depuis le milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. Elle est ainsi impliquée dans la résistance à certains médicaments (protéine également connue sous le nom de MDR1 ou *multidrug resistance-associated protein 1*). Sa surexpression, au niveau de certaines cellules telles que les cellules cancéreuses, suffit à leur conférer un caractère de résistance à des médicaments et autres xénobiotiques (72). Elle est exprimée

de façon polarisée au niveau de la membrane cellulaire des organes barrières d'élimination (jéjunum, iléon, foie, canalicules biliaires, colon, rein) (71,72), mais également au niveau de l'endothélium capillaire, de la barrière hémato-encéphalique, et du placenta (72). Au niveau intestinal, la P-gp est principalement exprimée au niveau apical de l'épithélium (72). Sa conformation lui permet de s'adapter à de nombreux substrats hydrophobes et amphipathiques (71). Son fonctionnement repose sur l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) (72). Il a été montré que lorsque la P-gp est exprimée, l'influx de médicaments est réduit (75).

La P-gp est sujette à de nombreuses modifications post-traductionnelles dont des N-glycosylations et des phosphorylations. Elles sont réalisées par différentes kinases telles que la PKA et la PKC. A l'inverse des glycosylations, les différentes phosphorylations modulent l'activité de la P-gp, notamment celle résultante de la protéine kinase C (PKC) (73). Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de la résistance aux médicaments via la P-gp lorsque la PKC est surexprimée (73).

Le gène *ABCB1* est situé sur le chromosome 7q21 et comporte 29 exons (4872 pb) (70). En 2009 étaient recensés 1279 SNPs (*single nucleotide polymorphism*), dont 22 mutations silencieuses, 41 non-sens et 1 dans le codon « start » ou initiateur (75). Les polymorphismes les plus courants sont les rs1128503 (1236 C>T), rs2032582 (2677 G>T), rs1045642 (3435 C>T) et rs4148738 (intronique dans le promoteur, A>G). La relation génotype/phénotype de ces variants n'est pas clairement établie (76). Les caractéristiques de ces variants ainsi que les résultats de différentes études sur leur impact fonctionnel sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Principaux variants du gène ABCB1 et leur impact fonctionnel.

SNP d'*ABCB1*	**rs1128503**	**rs2032582**	**rs1045642**	**rs4148738**
Changement allélique	***1236 C > T***	***2677 G > T/A***	***3435 C > T***	***intron : A > G***
Changement acide-aminé	***412 Gly > Gly***	***893 Ala > Ser/Thr***	***1145 Ile > Ile***	**-**
Fréquence	***T = 0.46*** (77)	***T = 0,42 A = 0,08*** (78)	***T = 0,50*** (79)	***G = 0,38*** (80)
Leschziner *et al.* (2007) (76)	*↑ exposition aux médicaments pour les WT « CC »*			
Kim *et al.* (2001) (81)		*893 Ser : in vitro, activité + forte, donc ↓ [digoxine] intracellulaire de 47 % (p<0,002)*		
Kroetz *et al.* (2003) (82)		*893 Ser : in vitro, pas de différence dans la fonction d'efflux, ni sur la réponse à un inhibiteur de la P-gp*		
Brinkmann *et al.* (2001) (71)		*Pas d'impact sur l'expression*	*In vitro, MT « TT » : ↓ expression et activité P-gp donc ↑ [digoxine] sanguine*	
Wang *et al.* (2005) (83)			*Modification de structure secondaire de l'ARNm et sa quantité*	

↑ : augmentation, ↓ : diminution, [x] *: concentration en x, WT : wild-type (sauvage), MT : homozygote muté, ARNm : acide ribonucléique messager.*

Les rs1128503, rs2032582 et rs1045642 sont en déséquilibre de liaison partiel et forment plusieurs haplotypes (81,82). Les rs1045642 et rs4148738 sont également en déséquilibre de liaison partiel (84).

Une étude sur la stabilité de l'ARNm (acide ribonucléique messager) de la P-gp réalisée par Wang *et al.* (83) a montré l'association entre la mutation 3435C>T (rs1045642) et la quantité d'ARNm (Figure 8). En effet, la substitution de la cytosine (C) par la thymine (T)

modifierait la structure secondaire de l'ARNm (Figure 9), par un mécanisme de cis-régulation, affectant sa stabilité et donc sa quantité dans le foie. Les 2 autres SNPs, rs1128503 et rs2032582, ont également perturbé la structure secondaire de l'ARNm dans la modélisation (Figure 9), mais in vitro et in vivo, seule la mutation 3435C>T a été associée à une diminution d'expression et d'activité de la P-gp.

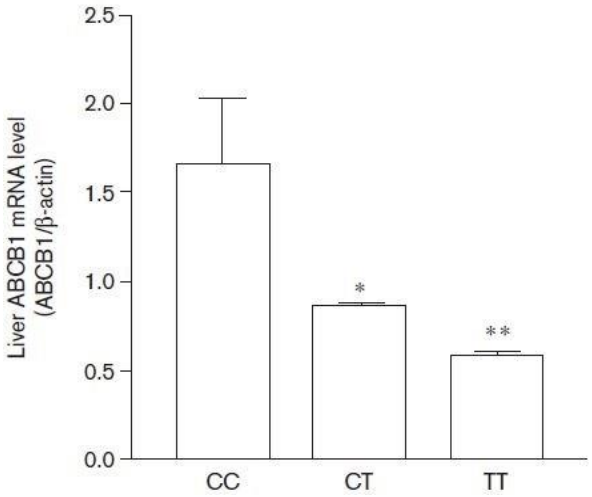

Figure 8 : Quantité d'ARNm de la P-gp en fonction du rs1045642 (3435 C>T) (d'après Wang, 2005 (83)).

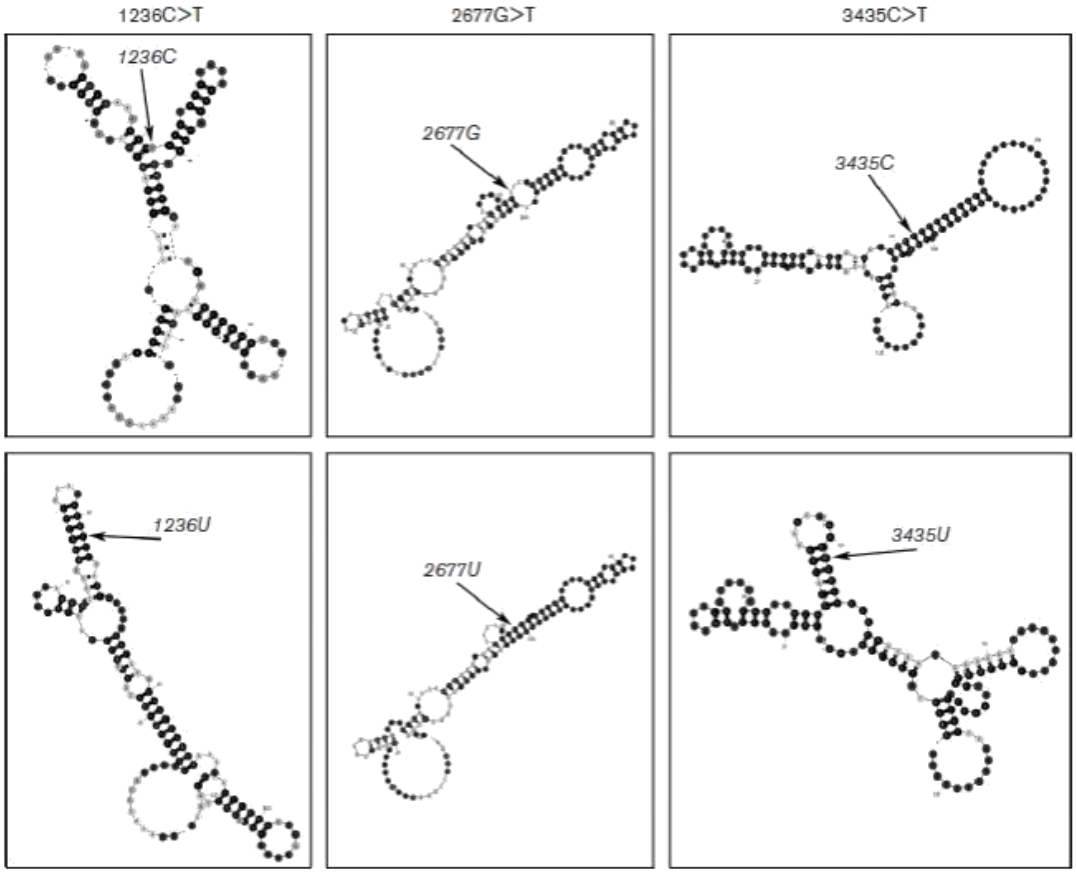

Figure 9 : Prédiction (Mfold) de la modification de structure secondaire de l'ARNm en fonction des polymorphismes 1236C>T, 2677G>T et 3435C>T (d'après Wang, 2005 (83)).

La production d'ARNm de la P-gp serait régulée de manière synergique par des variations génétiques citées précédemment, et des variations épigénétiques, via la méthylation du promoteur du gène *ABCB1*. Ainsi, les homozygotes mutés pour l'haplotype rs1128503-rs2032582-rs1045642 et possédant un fort taux de méthylation ont la plus faible quantité d'ARNm d'ABCB1, derrière les homozygotes mutés avec un faible taux de méthylation, puis les homozygotes sauvages avec un fort taux de méthylation et enfin les homozygotes sauvages avec un faible taux de méthylation (85).

6.3. CES1

Les gènes *CES1* et *CES2* sont situés sur le chromosome 16 et comportent respectivement 14 et 12 exons. Chez l'Homme, la protéine CES1 (Figure 10) est l'isoforme la plus active au niveau hépatique avec environ 90 % de l'activité (86). 2000 polymorphismes ont été décrits pour CES1 (87). Le rs71647871 induit une perte de fonction de CES1, par substitution d'une des trois glycines du site actif par un glutamate (87). Deux autres SNPs, rs2244613 (C>A) et rs8192935 (T>C), en déséquilibre de liaison partiel (r^2=0.45), sont fréquents mais leur impact sur l'expression ou l'activité de CES1 n'a pas été clairement établi (88).

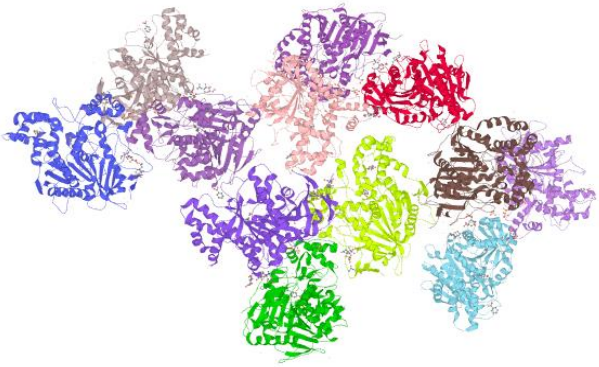

Figure 10 : Représentation 3D de la structure protéique de CES1 (89).

7. Pharmacogénétique des AOD

7.1. Dabigatran

7.1.1. *ABCB1*

Parmi les polymorphismes les plus courants rs1128503 (1236 C>T), rs2032582 (2677 G>T), rs1045642 (3435 C>T) et rs4148738 (intronique dans le promoteur, A>G), seuls les rs1045642 et rs4148738 ont présenté un impact significatif sur l'augmentation de la concentration au pic du dabigatran (88,90) (Tableau 9).

Tableau 9 : Impact fonctionnel des variants de ABCB1 sur l'exposition au dabigatran.

SNP d'*ABCB1*	**rs1128503**	**rs2032582**	**rs1045642**	**rs4148738**
Paré *et al.* (2013) (88) 1694 patients *(étude RE-LY)*				Associé à ↑ [pic] de dabigatran de 12 % ($p=8,2x10^{-8}$) Non associé à des événements ischémiques
Dimatteo *et al.* (2016) (91) 92 patients italiens				Pas d'effet sur [résiduelle] et [pic] de dabigatran
Gouin-Thibault *et al*. (2017) (84) 60 caucasiens	Résultats non significatifs sur AUC et [pic] Haplotype HTZ : *p*=0,61 et Haplotype MT: *p*=0,59			
Shychev *et al.* (2018) (90) 60 patients russes			Associé à ↑ [pic] de dabigatran et ↑ du risque de complications hémorragiques (*p*<0,008)	

↑ : augmentation, [x] *: concentration en x, AUC : aire sous la courbe, HTZ : hétérozygote, MT : homozygote muté.*

7.1.2. *CES 1*

Les SNPs rs2244613 (C>A), rs8192935 (T>C) et rs71647871 (G>A) ont été associés à des variations pharmacocinétiques du dabigatran (87,88) (Tableau 10). Globalement, ces trois SNPs conduisent à une baisse de l'exposition systémique du dabigatran, diminuant le risque hémorragique, sans que des événements thromboemboliques n'aient été associés (87,88).

Tableau 10 : Impact fonctionnel des variants de CES1 sur l'exposition au dabigatran.

SNP de *CES1*	**rs2244613**	**rs8192935**	**rs71647871**
Paré *et al.* (2013) (88) 1694 patients (étude RE-LY)	↓ [résiduelle] de 15 % par allèle muté (p=1,2x10^{-8}) ↓ risque hémorragique (p=7x10^{-5}) ↓ saignements sous dabigatran comparé à la warfarine pour les mutés (p=0,002) Pas d'association avec des événements ischémiques	↓ [pic] de 12 % (p=3,2x10^{-8}) Pas d'association avec des événements ischémiques	
Dimatteo *et al.* (2016) (91) 92 patients italiens	↓ [résiduelle] (p= 0,04) HTZ = 2 % et MT = 3 %	↓ [résiduelle] (p=0,033) HTZ = 3 % et MT «TT» = 11 %	
Gouin-Thibault *et al*. (2017) (84) 60 caucasiens	Pas d'effet sur l'AUC (p=0,76) ni sur [pic] (p=0,87)		
Shi *et al.* (2016) (87) 102 patients américains			Perte de fonction de CES1 : ↓ de 41 % de la transformation de la prodrogue et des métabolites en dabigatran (p=0,026 pour BIBR 951)

↓ : diminution, [x] *: concentration en x, AUC : aire sous la courbe, HTZ : hétérozygote, MT : homozygote muté, AUC : aire sous la courbe.*

7.2. Rivaroxaban

L'équipe de Lorenzini rapporte en 2016 un cas d'hémorragie induite par le rivaroxaban chez un patient de génotype homozygote muté TT pour les rs2032582 et rs1045642 d'*ABCB1* (92). Dans l'étude de Gouin-Thibault de 2017, ces deux variants n'ont pas montré d'augmentation significative des concentrations au pic du rivaroxaban dans une cohorte de volontaires sains (84). Cependant, il a été montré dans une étude de Sychev en 2018 que la concentration au pic et la concentration résiduelle en rivaroxaban sont liées à l'activité du CYP3A4 (93). De plus, un certain nombre de polymorphismes du CYP3A4 sont connus pour diminuer son activité, tels que le *CYP3A4*22* (55) ou le *CYP3A4*17* (94).

7.3. Apixaban

L'équipe de Dimatteo a mis en évidence en 2016 une association entre le variant intronique rs4148738 d'*ABCB1* et l'augmentation de la concentration au pic d'apixaban (p=0,048) (95). En 2017, l'étude de Ueshima sur une cohorte de 44 patients japonais traités pour FANV montre une augmentation significative du ratio concentration résiduelle/dose en apixaban avec les génotypes *CYP3A5*1/*3* ou **3/*3* et *ABCG2 421A>A* comparés au génotypes *CYP3A5*1/*1* et *ABCG2 421C>C* respectivement ; les variants 1236C>T, 2677G>T et 3435C>T du gène *ABCB1* n'ont pas eu d'impact sur ce ratio (96). Une dernière étude de 2018, sur un petit échantillon de 17 patients traités par apixaban 5 mg matin et soir, n'a pas montré d'impact significatif des rs1045642 et rs4148738 de *ABCB1* ni du rs776746 du *CYP3A5* sur la pharmacocinétique de l'apixaban (97).

7.4. Edoxaban

L'edoxaban étant métabolisé principalement par CES1, très peu par les CYP3A4/3A5, et transporté par la P-gp, les variations d'exposition systémique pourraient être liées aux polymorphismes de *CES1* et *ABCB1* (98). Une seule étude a été menée à ce jour sur les variants rs1045642 (3435 C>T) et rs4149056 (521 T>C) des gènes *ABCB1* et *SLCO1B1* respectivement : ils ne semblent pas impacter la pharmacocinétique de l'edoxaban (99).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Étude et population

Le recrutement des patients a été réalisé rétrospectivement en deux temps :

1) Une extraction des patients traités par rivaroxaban ou apixaban ayant bénéficié d'un dosage de l'activité anti-Xa au CHU de Rouen entre février 2013 et juin 2018 a été effectuée à partir du système informatique des laboratoires (BIOCARE®). Les patients inclus dans l'étude étaient ceux pour lesquels un échantillon de sang avec un consentement pour analyses génétiques était prélevé et stocké dans le secteur d'hémostase – biologie moléculaire (laboratoire d'Hématologie, CHU de Rouen). Ces patients ont présenté ou non un saignement depuis l'initiation de traitement.

2) Le groupe de patients décrit ci-dessus a été complété par une analyse des déclarations de cas de pharmacovigilance entre le 23/10/2017 et le 22/06/2018, concernant les patients ayant présenté un saignement au cours d'un traitement par rivaroxaban ou apixaban (un dosage de l'AOD ayant été effectué ou non). Dans ce contexte, un consentement pour étude génétique à visée exploratoire du saignement était proposé.

2. Recueil de données

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies dans le dossier médical informatisé du patient (CDP2®). Ces données ont été anonymisées par les 3 premières lettres du nom et les 2 premières lettres du prénom et enregistrées dans un tableur Excel®.

2.1. Données démographiques

Les données démographiques recueillies étaient l'âge, le sexe, la taille et le poids.

2.2. Données cliniques

Les données cliniques recueillies étaient le nom du traitement AOD suivi, la posologie en mg/kg, l'indication, la présence ou non d'un saignement, le type et la gravité (critères ISTH) du saignement, la conduite tenue face au saignement, les pathologies associées et les co-médications.

2.3. Données biologiques

2.3.1. Dosage sanguin

Les dosages de l'activité anti-Xa plasmatique ont été effectués à partir de prélèvements réalisés sur tubes citratés, centrifugés à 2500 g pendant 15 minutes. L'analyse est réalisée par une méthode chromatographique avec le kit LIQUID ANTI-Xa (Diagnostica Stago®) sur analyseur de coagulation STA-R Max® (Diagnostica Stago®). Le résultat de la mesure d'activité anti-Xa est ensuite converti en concentration sanguine (ng/mL) (22,23). Lorsque les informations relatives aux modalités de prise du médicament étaient disponibles, la date et l'heure de prélèvement ont permis de déterminer si la concentration mesurée correspondait à une concentration résiduelle (C0 ou « vallée ») ou à un concentration correspondant à temps intermédiaire (pic des concentration ou autre temps de prélèvement).

2.3.2. Génotypage

L'ADN (acide désoxyribonucléique) a été extrait au moyen du kit Qiagen® QIAamp® DNA blood mini kit, selon une méthodologie validée par le laboratoire et accréditée selon la norme Cofrac ISO 15189. L'extraction d'ADN était réalisée à partir d'un échantillon de 200 µL de sang prélevés sur tube EDTA dans le cadre de la prise en charge standard du patient.

Conformément aux recommandations du fournisseur, l'ADN de chaque échantillon était ensuite dilué au 1/20e avec de l'eau pour préparation injectable en vue de l'analyse génétique par PCR (*polymerase chain reaction*) en temps réel.

L'analyse des variants *CYP3A4*22* (rs35599367), *CYP3A5*3* (rs776746), *CYP2C19*2* (rs4244285) et *ABCB1 3435C>T* (rs1045642) a été effectuée par une technique de PCR en temps réel avec détection au moyen de sondes de fluorescence (TaqMan®) sur thermocycleur 7500 Fast Analyzer (LifeTechnologies®). Les réactifs utilisés sont les suivants : TaqMan Genotyping Master Mix (Applied Biosystems®) comprenant la polymérase et les nucléotides, TaqMan Genotyping assay SNP (Applied Biosystems®) comprenant les amorces et les sondes marquées avec un fluorochrome spécifique de chaque allèle. L'analyse s'est déroulée en 55 cycles de PCR comprenant les phases suivantes : activation initiale de la polymérase à 95°C pendant 10 minutes en début du cycle 1, puis dénaturation à 92°C pendant 15 secondes, hybridation des amorces et élongation à 60°C pendant 1 minute, phase de lecture.

Trois ADN témoins des différents génotypes de chaque variant étudié (sauvage, hétérozygote et homozygote muté) étaient systématiquement utilisés en tant que

contrôles internes de qualité. Des puits avec de l'eau pour préparation injectable ont servi de contrôles négatifs (blancs).

2.3.3. Détermination du score génétique

Afin d'évaluer l'impact combiné des différents variants étudiés sur la survenue de saignements et l'exposition à l'AOD, nous avons défini 2 scores génétiques : le premier incluant *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* et *ABCB1 3435C>T*, et le second incluant *CYP3A4*22* et *CYP3A5*3* seuls car l'impact du variant de *ABCB1* est controversé (100). De plus, compte-tenu de l'effectif limité de patients inclus dans cette étude et de l'implication *a priori* modeste du CYP2C19 dans la pharmacocinétique du rivaroxaban et de l'apixaban, nous avons décidé de ne pas l'inclure dans le calcul du score, son impact a été évalué séparément.

Nous avons pris pour modèle le score de Gautier-Veyret de 2015 (101). Un score a été attribué à chaque variant indépendamment en fonction du génotype retrouvé chez le patient :

- homozygote sauvage (le plus courant dans la population) = 1 point
- hétérozygote, 2 cas de figure :
    - 1 allèle sauvage + 1 allèle muté « gain de fonction » : 1,5 point
    - 1 allèle sauvage + 1 allèle muté « perte de fonction » = 0,5 point
- homozygote muté, 2 cas de figure :
    - 2 allèles mutés « perte de fonction » = 0 point
    - 2 allèles mutés « gain de fonction » = 2 points

Ces scores ont été additionnés pour aboutir aux 2 scores génétiques composites présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Scores génétiques composites (adapté de Gautier-Veyret, 2015 (101)).

		Score *ABCB1 3435C>T*		
		TT	*CT*	*CC*
		0	*0,5*	*1*
Score composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3*		**Score composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T***		
*3A4*22/*22 + 3A5*3/*3*	*0*	0	0,5	1
*3A4*22/*1 + 3A5*3/*3*	*0,5*	0,5	1	1,5
*3A4*1/*1 + 3A5*3/*3* *ou* *3A4*22/*1 + 3A5*1/*3*	*1*	1	1,5	2
*3A4*1/*1 + 3A5*1/*3*	*1,5*	1,5	2	2,5
*3A4*1/*1 + 3A5*1/*1*	*2*	2	2,5	3

2.3.4. Autres données

Les autres données biologiques recueillies ont été mesurées le jour de la survenue du saignement et/ou du dosage : hémoglobine (g/dL), numération plaquettaire (G/L), fibrinogène (G/L), urée (mmol/L), créatinine plasmatique (µmol/L), clairance de la créatinine (formule de Cockcroft et Gault, mL/min), phosphatase alcalines (UI/L), gamma-GT (UI/L), ASAT(UI/L), ALAT (UI/L), protides (g/L), albumine (g/L).

3. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont résumées sous forme de moyenne, écart-type et étendue (min-max). Les variables qualitatives seront résumées par leur effectif (ou pourcentage).

Les différences de distribution des fréquences génotypiques de chaque marqueur (*CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2C19*2* et *ABCB1 3435C>T*) entre la population de patients présentant saignement sous AOD et population caucasienne ont été analysées en utilisant un test du chi2 ou un test exact de Fisher si l'effectif dans un groupe était inférieur à 5. Ces analyses ont été réalisées pour l'ensemble des patients puis par sous-groupes de traitement.

Selon l'équilibre de Hardy-Weinberg, les fréquences alléliques et génotypiques restent constantes d'une génération à l'autre et respectent la règle mathématique de transmission suivante : $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (où le terme p^2 correspond à la fréquence du génotype homozygote sauvage, q^2 à la fréquence du génotype homozygote muté et $2pq$ à la fréquence du génotype hétérozygote). Pour vérifier si les différents variants étudiés dans la population de patients répondent à cette règle ou présentent un enrichissement, nous avons évalué l'équilibre de Hardy-Weinberg au moyen du test du chi2.

La corrélation entre la mesure de l'activité anti-Xa exprimée en concentration sanguine de l'AOD et le score génétique obtenu pour les polymorphismes étudiés a été étudiée par régression linéaire (logiciel Prism7, GraphPad). Le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé en unilatéral, compte tenu de l'effet prévisible de chaque allèle, pour les scores génétiques et en bilatéral pour l'analyse des autres covariables, sauf mention contraire. Les graphiques ont été réalisés avec les logiciels Prism7 (GraphPad).

Une différence observée était considérée comme statistiquement significative si le degré de signification (p) était inférieur à 0,05 (risque $\alpha = 5$ %).

RÉSULTATS

La répartition des patients inclus dans les différents sous-groupes et le nombre de dosages plasmatiques de l'anticoagulant réalisés sont présentés dans la Figure 11.

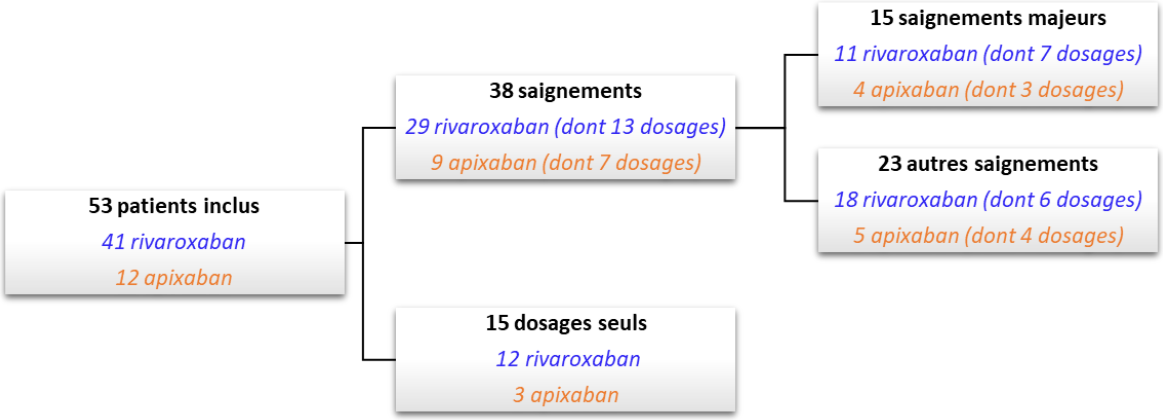

Figure 11 : Répartition des patients inclus dans l'étude.

1. DONNÉES RECUEILLIES

Les données démographiques, cliniques et biologiques recueillies sont résumées dans les Tableau 12, Tableau 13 et Tableau 14 suivants.

Tableau 12 : Données démographiques des patients.

		Patients avec saignement (mineurs + majeurs)			Patients avec saignement majeur			Patients avec dosage uniquement		
		Total (n=38)	Rivaroxaban (n=29)	Apixaban (n=9)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=11)	Apixaban (n=4)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=12)	Apixaban (n=3)
Sexe, n	*Hommes*	14	10	4	7	5	2	5	3	2
	Femmes	24	19	5	8	5	6	10	9	1
Âge moyen (ans) ± écart-type (étendue)		T : 54,9 ± 25,4 (16,4-98,2)	R : 49,7 ± 24,9 (16,4-98,2)	A : 71,5 ± 20,6 (32,7-97,1)	T : 64,0 ± 21,1 (28,6-98,2)	R : 63,3 ± 23,9 (28,6-98,2)	A : 65,9 ± 12,9 (64,8-73,8)	T : 49,7 ± 17,8 (19,4-74,7)	R : 51,0 ± 17,1 (21,9-74,7)	A : 44,6 ± 23,7 (19,4-66,4)
Poids moyen (kg) ± écart-type (étendue)		T : 81 ± 20 (47-123)	R : 82 ± 23 (47-123)	A : 78 ± 14 (61-100)	T : 82 ±18 (47-118)	R : 81 ± 20 (47-118)	A : 85 ± 15 (71-100)	T : 97 ± 29 (53-122)	R : 102 ± 27 (60-122)	A : 83 ± 42 (53-113)
	Poids manquant	7	7	0				8	7	1

Tableau 13 : Données cliniques des patients.

	Patients avec saignement (mineurs + majeurs)			**Patients avec saignement majeur**			**Patients avec dosage uniquement**		
	Total (n=38)	Rivaroxaban (n=29)	Apixaban (n=9)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=11)	Apixaban (n=4)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=12)	Apixaban (n=3)
Indication du traitement, n									
Traitement EP	12	10	2	4	3	1	3	2	1
Traitement TVP	4	3	1	1	1	1	3	3	0
Prévention secondaire EP	7	6	1	2	1	1	4	3	1
Prévention secondaire TVP	2	2	0				1	1	0
FA (prévention AVC/ES)	13	8	5	8	6	2	1	1	0
Indication manquante							3	2	1
Posologie moyenne (mg/kg/prise) ± écart-type (étendue)	R : 0,24 ± 0,07 (0,14-0,39) A : 0,06 ± 0,02 (0,03-0,08)			R : 0,24 ± 0,05 (0,14-0,32) A : 0,05 ± 0,01 (0,03-0,07)			R : 0,21 ± 0,07 (0,16-0,33) A : 0,07 ± 0,04 (0,04-0,09)		
Posologie en ma/kg/prise non calculable	7	7	0	1	1	0	8	7	1
Localisation du saignement, n									
Cérébral	5	3	2	5	3	2			
Digestif	8	6	2	5	3	2			
Rectorragies	4	3	1	2	2	0			
Ménorragies et/ou métrorragies	11	10	1	2	2	0			
Hémothorax	1	1	0	1	1	0			
Hémorragie oculaire	1	0	1						
Epistaxis	1	1	0						
Gingivorragie	3	3	0						
Hémoptysie	1	0	1						
Hématome	2	1	1						
Varices jambes	1	1	0						
<u>Conduite tenue, n</u>									
Vis-à-vis de l'AOD :									
Poursuite	14	14	0	3	3	0			
Suspension + reprise	4	3	1	4	3	1			
Diminution de posologie	1	1	0	1	1	0			
Arrêt	8	2	6	3	1	2			
Switch héparine	2	2	0	2	2	0			
Switch aspirine	1	0	1						
Switch AVK	2	1	1	1	0	1			
Switch autre AOD	4	4	0	1	1	0			
Vis-à-vis du saignement :									
Administration PPSB ou FEIBA®	4	3	1	4	3	1			
Ferinject®	2	2	0	1	1	0			
*Transfusion de CGR**	6	4	2	6	4	2			
Chirurgie	2	2	0	2	2	0			
Conduite tenue non retrouvée	2	2	0						

** CGR = culot de globules rouges*

Tableau 14 : Données biologiques des patients.

	Patients avec saignement (mineurs + majeurs)			**Patients avec saignement majeur**			**Patients avec dosage uniquement**		
	Total (n=38)	Rivaroxaban (n=29)	Apixaban (n=9)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=11)	Apixaban (n=4)	Total (n=15)	Rivaroxaban (n=12)	Apixaban (n=3)
Nombre de dosages réalisés	20	13	7	10	7	3	15	12	3
Date et heure de la dernière prise renseignées	7	3	4	3	1	2	5	4	1
Dosage non réalisé	18	16	2	5	4	1			
Concentration sanguine en AOD, n									
< 30 ng/mL									
30 à 199 ng/mL	8	5	3	5	2	3	12	9	3
200 à 399 ng/mL	5	5	0	4	4	0	2	2	0
≥ 400 ng/mL	7	3	4	1	1	0	1	1	0
Clairance rénale moyenne*, n									
> 90 mL/min	10	9	1	7	6	1	2	1	1
60 à 89 mL/min	2	1	1	1	1	0	1	1	0
30 à 59 mL/min	9	4	5	4	2	2	1	1	0
15 à 29 mL/min	1	1	0	1	1	0			
< 15 mL/min									
Clairance manquante	16	14	2	2	1	1	11	9	2
Hémoglobinémie, n *≥ 10 g/dL*	17	11	6	7	5	2	4	3	1
entre 7 et 10 g/dL	5	5	0	3	3	0			
*< 7 g/dL***	4	3	1	4	3	1	1	1	0
Données manquantes	12	10	2	1	0	1	10	8	2
Protidémie									
≥ 65 g/L	19	13	6	9	7	2	3	2	1
< 65 g/L	5	4	1	5	4	1	1	1	0
Données manquantes	14	12	2	1	0	1	11	9	2

** selon la formule de Cockcroft et Gault*

*** seuil de transfusion à 7g/dL défini par la HAS* (102)

Fibrinogène : Le taux de fibrinogène a été mesuré pour 11 patients dont 8 du groupe saignements (dont 2 majeurs) et 3 du groupe dosage seul. Toutes les valeurs étaient >2 g/L. Le taux de fibrinogène était manquant pour 42 patients.

Taux de plaquettes : 26/38 patients qui ont saigné ont eu une mesure du taux de plaquettes. Les valeurs sont toutes >150 G/L.

Paramètres hépatiques : 11/38 patients qui ont saigné ont eu un dosage des ALAT (alanine aminotransférase), ASAT (aspartate aminotransférase), PAL (phosphatases alcalines) et GGT (gamma-glutamyl transférase). Les ALAT et ASAT sont normales. Pour 5 patients (3 du groupe rivaroxaban et 2 du groupe apixaban), les PAL étaient >1,5 x normale (soit > 120 UI/L) et les GGT >3 x normale (soit > 165 UI/L), signant une cholestase.

Description des saignements majeurs :

Les 15 patients dont le saignement a été défini comme majeur avaient pour caractéristiques :

- Hémorragie cérébrale (n=5) avec 2 patients nécessitant l'administration de PPSB dont l'un a bénéficié d'une chirurgie évacuatrice ;
- Hémorragie digestive (n=5) avec 4 patients ayant eu une déglobulisation ≥2g/dL dont 1 a reçu du Ferinject® et 3 ont été transfusés avec des CGR ;
- Hémothorax (n=1) avec déglobulisation ≥2g/dL ayant nécessité l'administration de PPSB ainsi qu'une transfusion de CGR et une chirurgie évacuatrice ;
- Rectorragies (n=2) avec déglobulisation ≥2g/dL ;
- Métrorragies (n=2) avec déglobulisation ≥2g/dL ayant nécessité une transfusion de CGR.

Au total, 6 patients ont été transfusés à la suite d'un saignement majeur (4 traités par rivaroxaban et 2 par apixaban). Les taux d'hémoglobine étaient : 4,4 g/L, 4,9 g/dL, 5,7 g/dL, 7,7 g/dL, 9,2 g/dL et un taux n'a pas été retrouvé dans le recueil rétrospectif.

Localisation du saignement en fonction de l'AOD :

On remarque une tendance aux méno-métrorragies (n=10 ; 35,7 %) et aux saignements digestifs (n=6 ; 21,4 %) par rapport aux saignements cérébraux (n=10,3 %) chez les patients traités par rivaroxaban en comparaison à l'apixaban où les saignements majoritaires ont été autant cérébraux que digestifs (chacun avec n=2 ; 22,2 %). En se focalisant sur les saignements majeurs, ce sont surtout des saignements cérébraux et digestifs qui sont retrouvés, en part égale, représentant respectivement 27,3 % et 50 % pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Conduites tenues après saignement :

Le rivaroxaban était majoritairement poursuivi dans les saignements mineurs (n=12 ; 41,4 %) ou suspendu puis repris dans les saignements majeurs (n=3 ; 27,3 %). On note 4 switchs du rivaroxaban vers l'apixaban mais pas l'inverse, les patientes concernées ayant eu des méno-métrorragies dont 1 à caractère majeur. Concernant l'apixaban, la conduite tenue était majoritairement un arrêt de traitement (n=6 ; 67 %). Le relai par un AVK n'était pas fréquent (n=2 ; 5,3 %).

Co-médications :

D'après les informations disponibles, les patients n'avaient pas dans leur traitement d'inhibiteurs puissants de la P-gp ou des CYP3A4/3A5. Les interactions médicamenteuses avec les AOD étaient de l'ordre des précautions d'emploi pour augmentation du risque hémorragique avec les médicaments suivants :

- Glucocorticöides : prednisone (n=4)
- Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de :
    - Sérotonine : paroxétine (n=3) et sertraline (n=1) ;
    - Sérotonine et noradrénaline : venlafaxine (n=3) et duloxétine (n=1) ;
    - Monoamine : amitriptyline (n=2) dont un associé à la paroxétine.

Sur les 38 patients qui ont eu un saignement, 12 avaient un des médicaments cités précédemment. Pour 7 d'entre eux, le saignement était majeur.

2. ÉTUDE DES CO-VARIABLES

2.1. Facteurs démographiques, cliniques et biologiques influençant la gravité du saignement

Tableau 15 : Caractéristiques des patients en fonction de la gravité du saignement.

Variable	Sous-groupes étudiés	Saignement mineur	Saignement majeur	*p*-value*
Âge (ans), moyenne ± écart-type	Rivaroxaban + Apixaban	48,95 ± 26,7	63,97 ± 21,05	0,0717
	Rivaroxaban	**41,28 ± 22,22**	**63,25 ± 23,85**	**0,0267****
	Apixaban	75,86 ± 25,81	65,93 ± 12,87	0,4127
Poids (kg), moyenne ± écart-type	Rivaroxaban + Apixaban	80,44 ± 22,06	81,68 ± 19,03	0,6738
	Rivaroxaban	83,58 ± 25,09	80,26 ± 20,89	0,8589
	Apixaban	72,88 ± 10,71	85,23 ± 15,40	0,2857
Posologie (mg/kg/prise), moyenne ± écart-type	Rivaroxaban	0,246 ± 0,077	0,236 ± 0,054	0,9100
	Apixaban	0,064 ± 0,021	0,050 ± 0,016	0,3016
Concentration sanguine (ng/mL), moyenne ± écart-type	Rivaroxaban + Apixaban	361,6 ± 202,9	211,0 ± 147,6	0,0928
	Rivaroxaban	250,3 ± 161,4	247,6 ± 161,7	0,9155
	Apixaban	528,5 ± 134,8	125,7 ± 62,9	0,0571
Créatininémie (µmol/L), moyenne ± écart-type	Rivaroxaban + Apixaban	84,00 ± 25,94	93,50 ± 28,80	0,4482
	Rivaroxaban	85,20 ± 33,54	87,73 ± 29,83	> 0,9999
	Apixaban	82,50 ± 16,98	114,70 ± 9,29	0,0571
Clairance de la créatinine (mL/min), moyenne ± écart-type *Selon Cockcroft et Gault*	Rivaroxaban + Apixaban	82,47 ± 56,82	94,52 ± 59,33	0,6005
	Rivaroxaban	107,00 ± 68,49	102,9 ± 64,26	0,9530
	Apixaban	51,82 ± 9,98	66,57 ± 31,81	> 0,9999

* Mann-Whitney bilatéral ** statistiquement significatif (p<0,05)

Âge : Lorsque l'on compare les saignements majeurs *versus* les autres saignements, on remarque que la gravité des saignements augmente avec l'âge des patients de manière significative dans le groupe rivaroxaban (p=0,0267). Ce n'est pas le cas dans le groupe apixaban.

Poids : le poids ne semble pas impacter la gravité du saignement.

Posologie en mg/kg/prise : parmi les 22/29 patients traités par rivaroxaban et les 9/12 patients traités par apixaban qui ont eu un saignement, il n'y a pas d'impact de la posologie en mg/kg/prise sur la survenue et gravité des saignements.

Concentration sanguine : parmi les 20 patients qui ont eu un saignement et qui ont bénéficié d'un dosage à l'admission, la gravité n'est pas statistiquement liée à la concentration sanguine. Pour rappel, toutes ces concentrations sont analysées indépendamment de leur caractère « pic » ou « résiduelle », ce qui est un biais dans l'analyse.

Créatininémie : La gravité du saignement ne semble pas liée au taux de créatinine sanguine.

Clairance de la créatinine : la gravité du saignement ne semble pas liée à la valeur de la clairance de créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

Sexe : Parmi les patients qui ont eu un saignement, 63 % sont des femmes. Concernant les saignements majeurs, 53 % sont des femmes. Cependant, d'après le test du chi2, le sexe n'influence pas la gravité du saignement (*p*=0,3009).

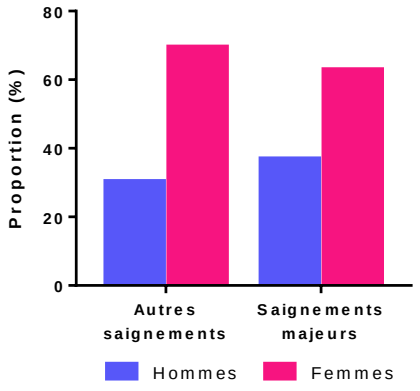

Figure 12 : Répartition des sexes en fonction de la gravité du saignement.

Indication : Parmi les patients qui ont présenté un saignement, la proportion de ceux avec un saignement majeur et traités pour une FANV (61,5 %) est statistiquement supérieure à celle des patients avec un saignement majeur et traités pour une TVP ou une EP (28 %) selon le test du chi2 (*p*=0,0447).

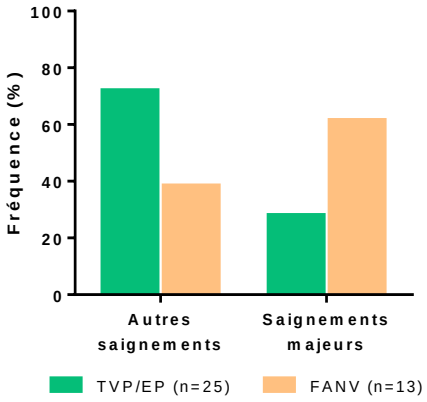

Figure 13 : Répartition des indications en fonction de la gravité du saignement.

2.2. Influence de l'âge, de la protidémie et de l'indication sur la concentration sanguine en AOD

Age : Il existe une corrélation modérée entre l'âge et la concentration en AOD. La concentration en AOD semble augmenter avec l'âge (Figure 14).

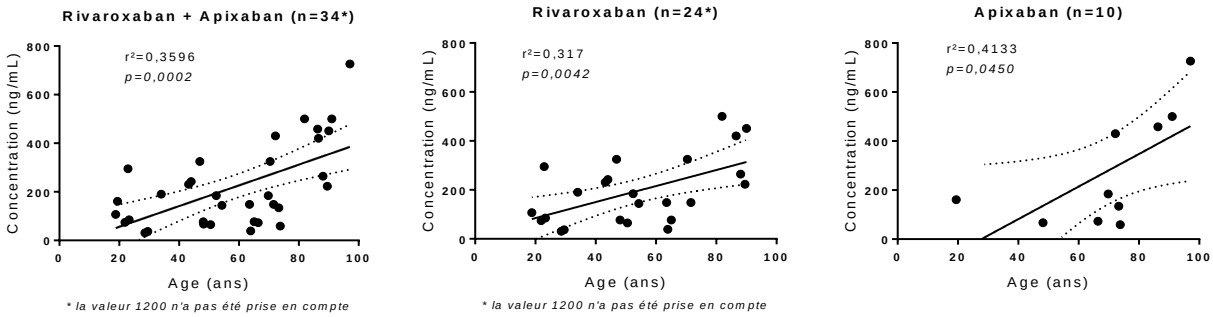

Figure 14 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de l'âge.

Protidémie : La protidémie a été mesurée chez 24 des 38 patients ayant eu un saignement. 5 patients avaient un taux <65 g/dL et leur saignement était majeur :

- 1 patient (rivaroxaban) avec des protides à 49 g/L a eu une mesure d'albuminémie à 27,5 g/L : c'est la seule mesure d'albuminémie recueillie chez les patients qui ont saigné ;
- 3 autres patients d'âge respectifs 70, 89 et 73 ans ont eu un dosage de l'activité anti-Xa : respectivement 325 ng/mL (rivaroxaban) pour une protidémie de 61 g/L, 223 ng/mL (rivaroxaban) pour une protidémie de 63 g/L et 134 ng/mL (apixaban) pour une protidémie de 19 g/L ;
- le 5e (rivaroxaban) avait un taux de protides à 63 g/L.

Au total 20 patients ont eu une mesure de protidémie et de concentration en AOD, dont 15 avec saignements (Figure 15).

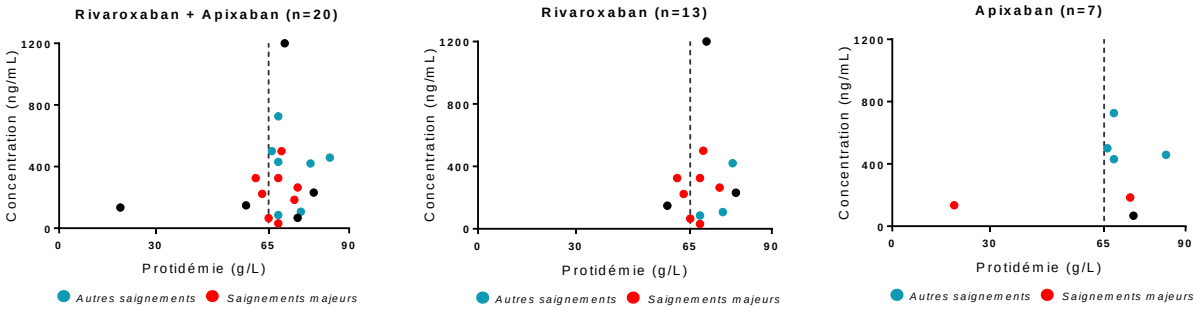

Figure 15 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de la protidémie.

Indication : La concentration de l'AOD mesurée chez les patients traités pour une FANV est plus élevée que chez les patients traités pour une maladie thromboembolique veineuse (MTEV : TVP ou EP). En analyse de sous-groupe par molécule, ce résultat est significatif pour le rivaroxaban (*p*=0,0029) mais pas pour l'apixaban (Figure 16).

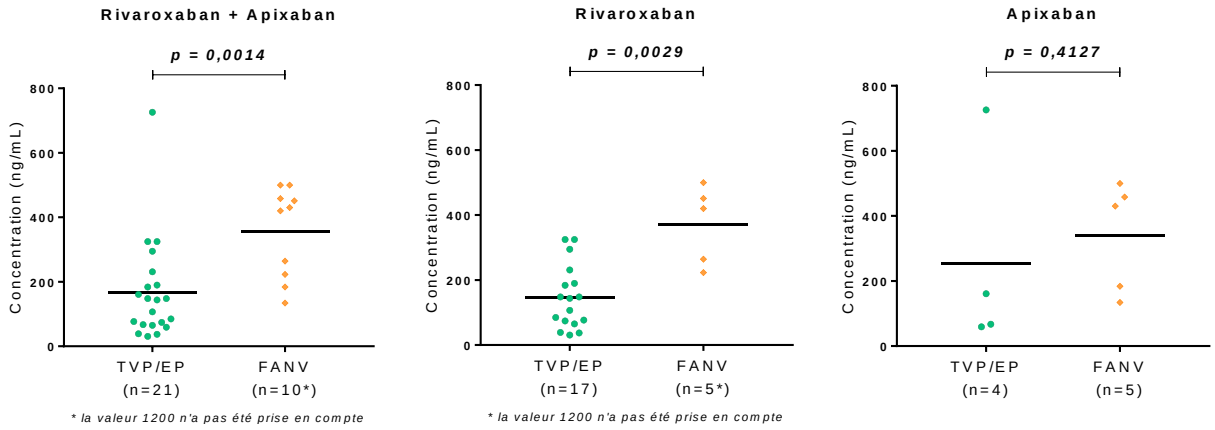

Figure 16 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction de l'indication.

2.3. Variation de l'âge en fonction de l'indication :

Dans notre étude, les patients traités par rivaroxaban pour une FANV sont statistiquement plus âgés que ceux traités pour une MTEV (TVP/EP). En analyse de sous-groupe, ce résultat n'est significatif que pour le rivaroxaban (*p*<0,0001) (Figure 17).

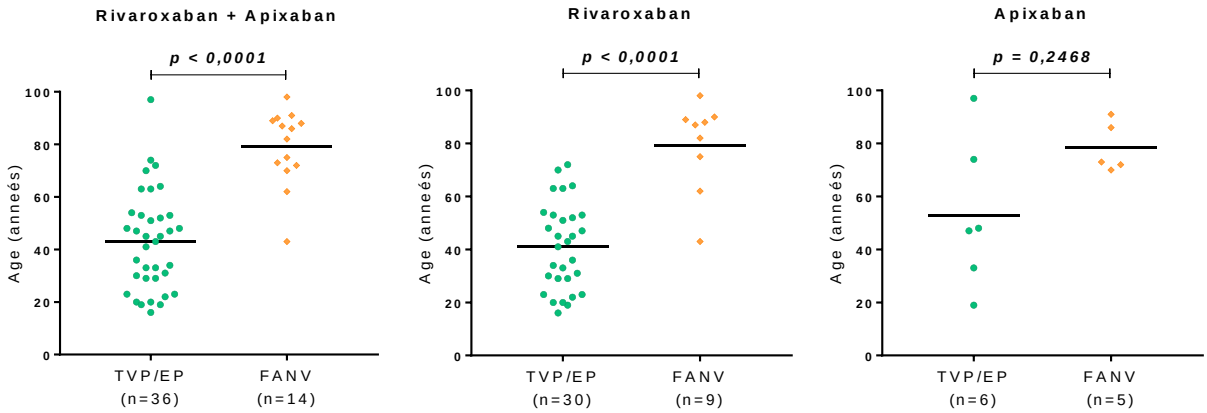

Figure 17 : Variation de l'âge en fonction de l'indication.

2.4. Adaptations posologiques

2.4.1. Adaptation de posologie de l'apixaban en fonction de l'âge, du poids et de la créatininémie

Parmi les 9 patients traités par apixaban et ayant eu un saignement, 3 avaient plus de 80 ans (respectivement 86, 91 et 97 ans), mais un poids supérieur à 60 kg (respectivement 63, 72 et 83 kg) et/ou une créatininémie inférieure à 133 µmol/L (respectivement, 58, 97 et 89 µmol/L), ne nécessitant pas une adaptation de posologie à 2,5 mg x2/j.

2.4.2. Adaptation de posologie du rivaroxaban en fonction de la clairance de la créatinine

Mis à part une patiente, toutes les valeurs de clairance de créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault (GC) étaient supérieures à 30 mL/min. La patiente traitée par rivaroxaban dont la clairance de créatinine a été calculée à 16 mL/min (créatinine sérique mesurée à 128 µmol/L) et avec une urémie à 12,7 mmol/L, a eu un saignement majeur de type hémorragie digestive sur rectorragies ayant nécessité une transfusion de 3 CGR ainsi que du plasma frais congelé. Le traitement par rivaroxaban a été arrêté sans relai. Cette patiente avait pour autres caractéristiques un âge de 98 ans, une hémoglobinémie à 5,7 g/dL et un faible taux d'albumine à 27,5 g/L. Le traitement était prescrit dans le cadre d'une FANV à la posologie 15 mg en une prise par jour, adaptée à son insuffisance rénale, malgré la proximité avec le seuil de contre-indication (15 mL/min). La concentration plasmatique en rivaroxaban n'a pas été mesurée à son admission aux urgences mais 13 h après avec une valeur à 65 ng/mL. Il s'agit donc d'une concentration résiduelle qui semble un peu élevée par rapport aux données pharmacocinétiques, qui peut être liée à l'hypoalbuminémie par augmentation de la fraction libre du rivaroxaban : la médiane de concentration résiduelle est de 26 ng/mL avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 6 à 87 ng/mL (28). Aucune interaction médicamenteuse n'a été relevée parmi ses autres traitements. Le génotypage des 4 SNPs pour cette patiente ne révèle qu'un profil expresseur hétérozygote *CYP3A5*1/*3*, les trois autres génotypes étant expresseur homozygotes sauvages, ce qui ne semble pas en faveur d'un risque accru de surdosage et donc de saignement. Au total, il n'a pas été retrouvé de cause évidente à ce saignement majeur en dehors

d'hypoalbuminémie. Son âge élevé et l'indication de traitement pour FANV sont peut-être également en cause comme l'indique nos résultats précédents (Tableau 15 et Figure 13).

2.5. Détermination du caractère « pic » ou « résiduelle » de la concentration en AOD

La date et heure de dernière prise de l'AOD avant dosage de l'activité anti-Xa n'a été retrouvée que pour 12 patients sur 35 dosages effectués. Parmi eux, 7 patients ont eu un saignement : 4 saignements majeurs avec des concentrations résiduelles à 59, 134 et 184 ng/mL pour l'apixaban et 223 ng/mL pour le rivaroxaban, et 3 saignements mineurs avec des concentrations au pic à 726 ng/mL pour l'apixaban et à 295 et 420 ng/mL pour le rivaroxaban. Pour les autres patients du groupe dosage seul, on note une concentration au pic de rivaroxaban à 184 ng/mL, et des concentrations résiduelles à 37, 74 et 39 ng/mL pour le rivaroxaban et à 73 ng/mL pour l'apixaban.

3. GÉNOTYPAGES

Les génotypes déterminés par PCR en temps réel pour les patients ayant présenté un saignement sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Génotypes et fréquences alléliques retrouvés par génotypage.

Phénotype	Génotype	Rivaroxaban + Apixaban (n=38)	Rivaroxaban (n=29)	Apixaban (n=9)
CYP3A4*22				
Expresseurs	Sauvages,	36	28	8
Déficitaires	Hétérozygotes, n	2	1	1
	Homozygotes mutés, n	0	0	0
	Fréquence allélique calculée*	0,026	0,017	0,056
	Fréquence allélique théorique		0,050	
	p-value	***0,9274*** ‡	***0,5904*** ‡	***0,9780*** ‡
CYP3A5*3				
Expresseurs	Sauvages,	4	4	0
	Hétérozygotes, n	5	5	0
Déficitaires	Homozygotes mutés, n	29	20	9
	Fréquence allélique calculée*	0,829	0,776	1,000
	Fréquence allélique théorique		0,940	
	p-value	***0,7523*** ‡	***0,5867*** ‡	***0,8167*** ‡
ABCB1 3435 C>T				
Expresseurs	Sauvages,	10	8	2
Déficitaires	Hétérozygotes, n	16	12	4
	Homozygotes mutés, n	12	9	3
	Fréquence allélique calculée*	0,526	0,517	0,559
	Fréquence allélique théorique		0,520	
	p-value	***0,7306***	***0,7218***	***0,7397*** ‡
CYP2C19*2				
Expresseurs	Sauvages,	31	23	8
Déficitaires	Hétérozygotes, n	6	5	1
	Homozygotes mutés, n	1	1	0
	Fréquence allélique calculée*	0,105	0,121	0,056
	Fréquence allélique théorique		0,145	
	p-value	***0,8473*** ‡	***0,8921*** ‡	***0,7184*** ‡

n = nombre ** fréquence allélique de l'allèle muté* ‡ *test exact de Fisher*

Concernant l'équilibre de Hardy Weineberg, les *p-values* obtenues pour *CYP3A4*22*, *ABCB1 3435 C>T* et *CYP2C19*2* sont supérieures à 0,05 donc l'équilibre de Hardy-Weinberg est respecté. Ce n'est pas le cas pour le variant *CYP3A5*3*.

4. GÉNOTYPE ET SURVENUE DE SAIGNEMENT

4.1. Analyse pour tous les saignements (majeurs + mineurs)

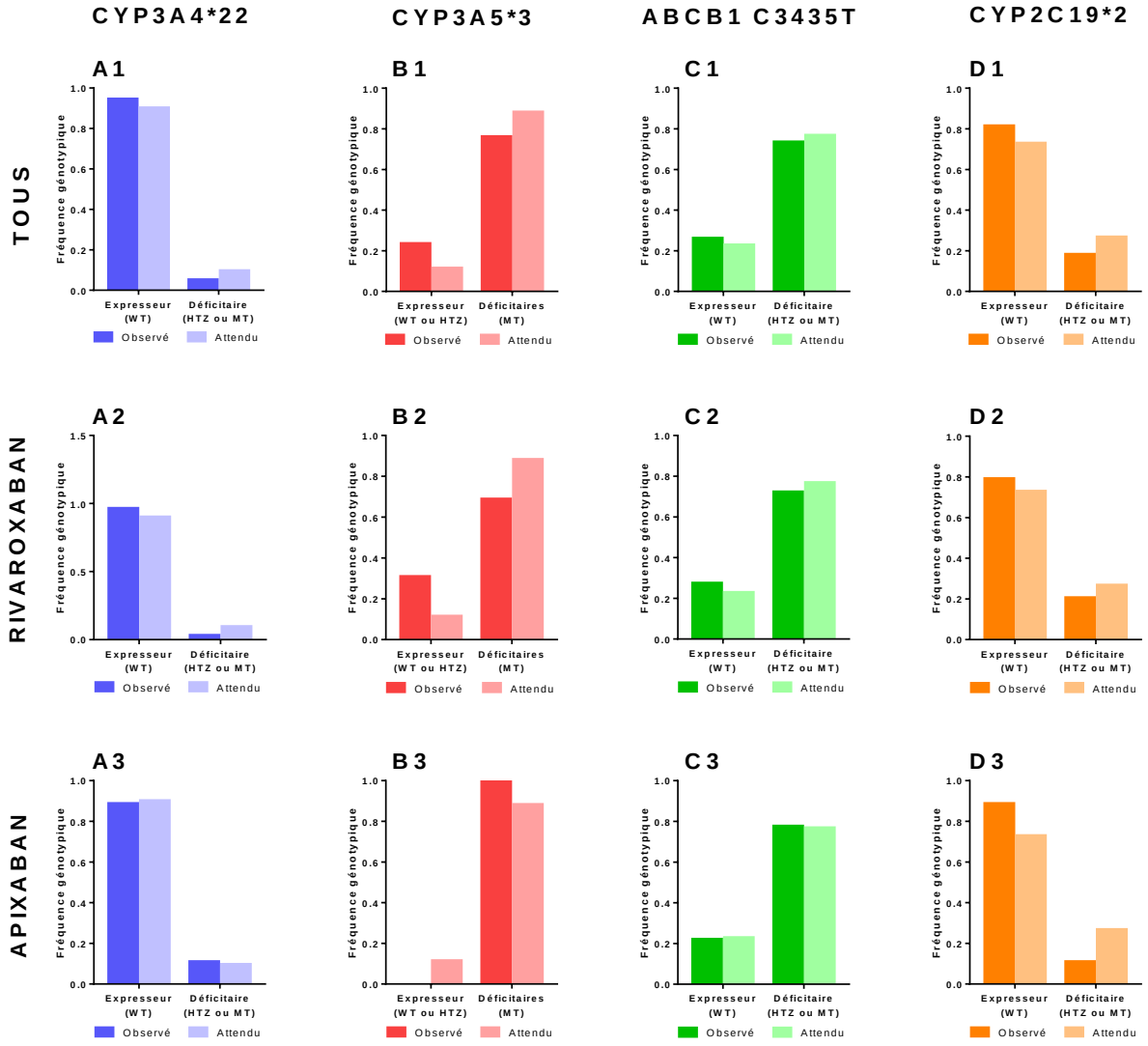

Figure 18 : Patients avec tout type de saignement : fréquence des génotypes expresseurs ou déficitaires pour chaque variants (WT = wild type, HTZ = hétérozygote, MT = homozygote muté).

Aucun génotype déficitaire n'est significativement plus fréquent chez les patients qui saignent par rapport aux fréquences théoriques de la population caucasienne, que ce soit pour l'analyse globale ou par sous-groupes de traitement. Il semblerait y avoir une légère tendance concernant le variant du gène *CYP3A5* pour le groupe apixaban (Figure 18, B3).

4.2. Analyse pour les saignements majeurs

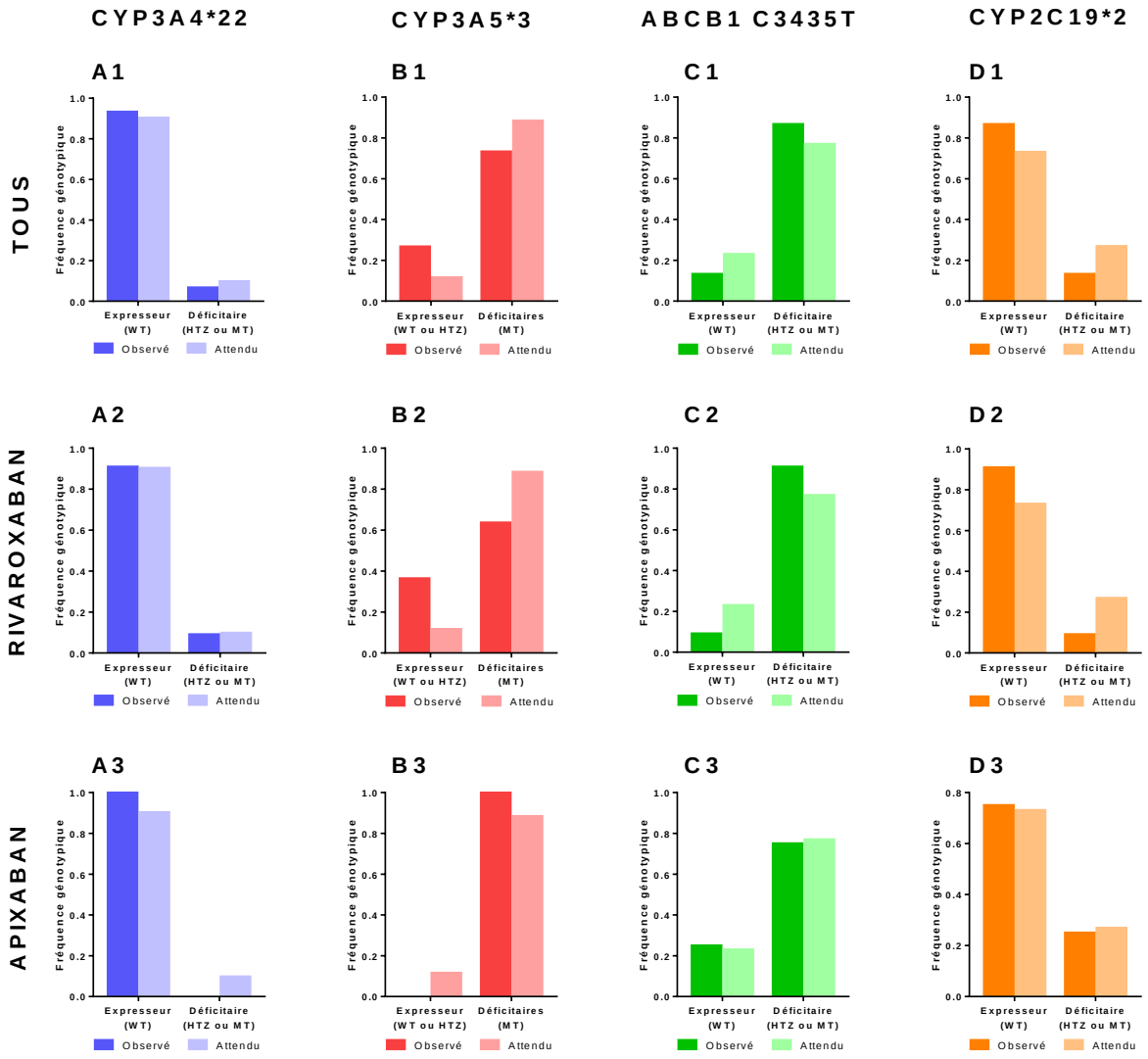

Figure 19 : Patients avec saignement majeur : fréquence des génotypes expresseurs ou déficitaires pour chaque variants (WT = wild type, HTZ = hétérozygote, MT = homozygote muté).

Aucun génotype déficitaire n'est significativement plus fréquent chez les patients qui ont présenté un saignement majeur par rapport aux fréquences théoriques de la population caucasienne, que ce soit pour l'analyse globale ou par sous-groupes de traitement. On observe une tendance entre le variant du gène *ABCB1* et les saignements majeurs (Figure 19, C1), notamment pour le sous-groupe de patients traités par rivaroxaban

(Figure 19, C2), ainsi qu'une tendance entre le variant du gène *CYP3A5* dans le sous-groupe apixaban (Figure 19, B3).

5. RELATION ENTRE SCORE GÉNÉTIQUE ET CONCENTRATION SANGUINE

Le nombre de patients répartis dans chacun des scores génétiques ainsi que la proportion de saignements majeurs est présenté dans la Figure 20.

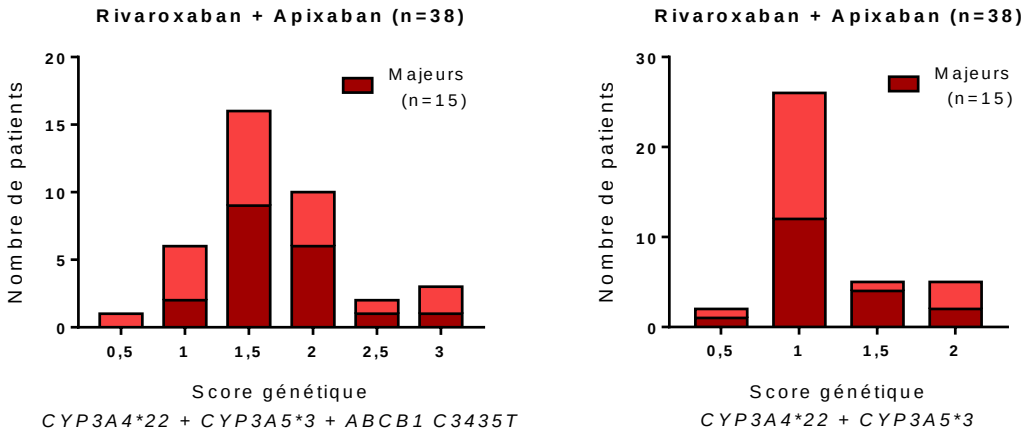

Figure 20 : Répartition des patients dans les scores génétiques et proportion en fonction du caractère majeur ou mineur du saignement.

5.1. Score composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T* :

La corrélation entre le score composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T* et la concentration sanguine en AOD n'est pas significative (Figure 21). En comparant les concentrations sanguines entre scores génétiques déficitaire et expresseur (Figure 22), on retrouve une différence significative en analyse globale des 2 traitements (p=0,0475), mais

pas en analyse de sous-groupes (analyse non réalisable dans le groupe apixaban au vu de l'effectif du groupe déficitaire).

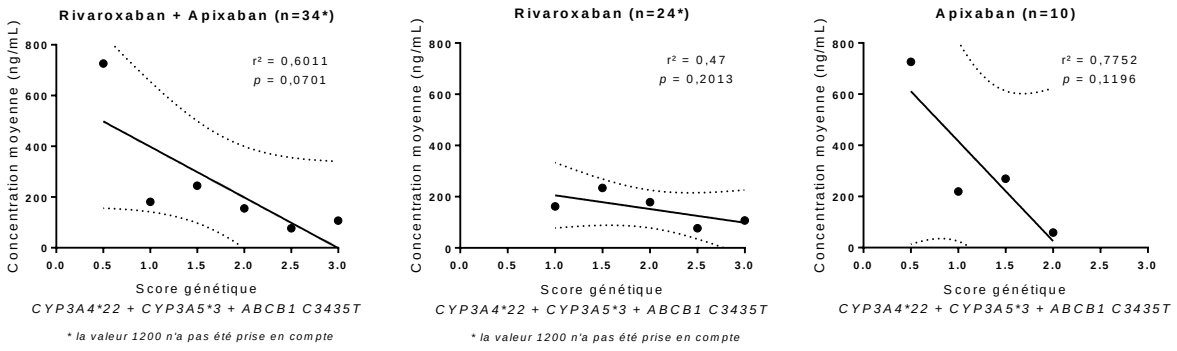

*Figure 21 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T.*

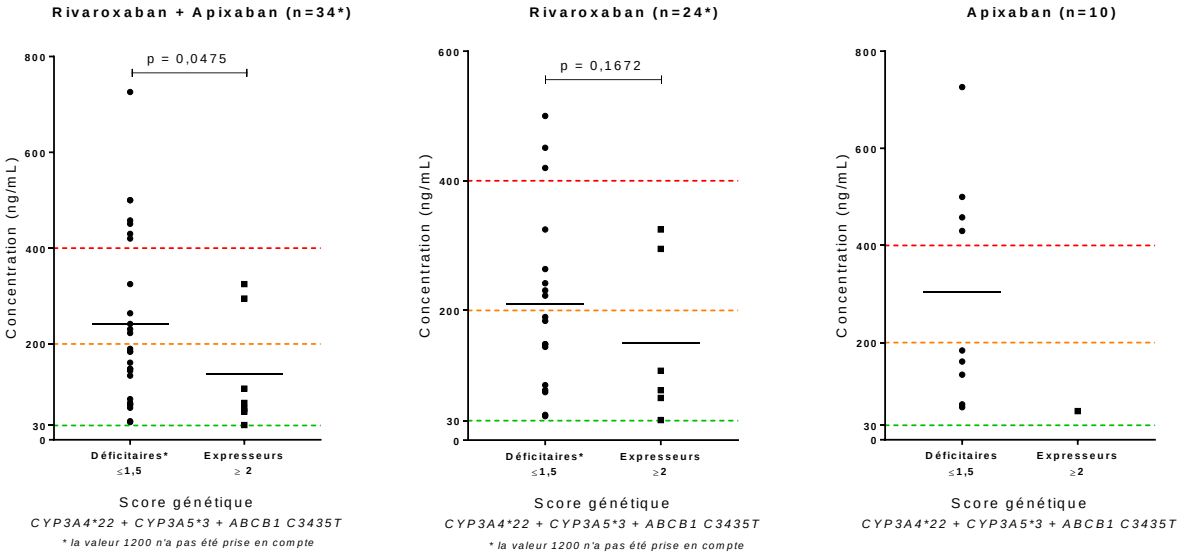

*Figure 22 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du caractère expresseur ou déficitaire du score génétique composite CYP3A4*22 + CYP3A5*3 + ABCB1 3435C>T.*

5.2. Score composite *CYP3A4*22 + CYP3A5*3* :

En ne prenant en compte que les variants *CYP3A4*22* et *CYP3A5*3*, on observe une corrélation significative (*p*=0,045) en faveur d'une augmentation des concentrations d'AOD lorsque le score génétique diminue (corrélation non déterminée pour l'apixaban en raison de la répartition des concentrations sur seulement 2 scores génétiques) (Figure 23).

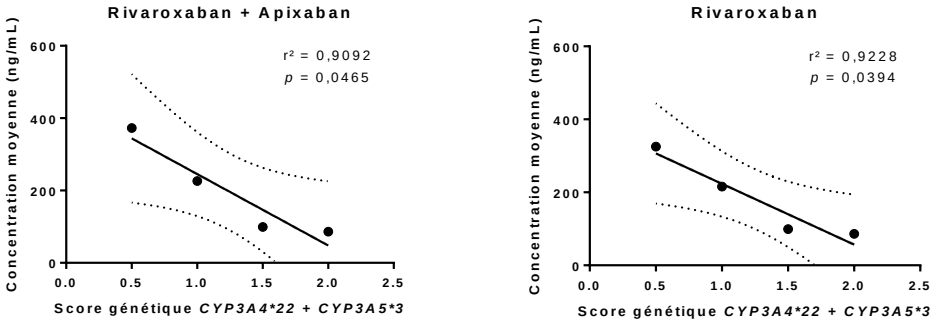

*Figure 23 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite CYP3A4*22 + CYP3A5*3.*

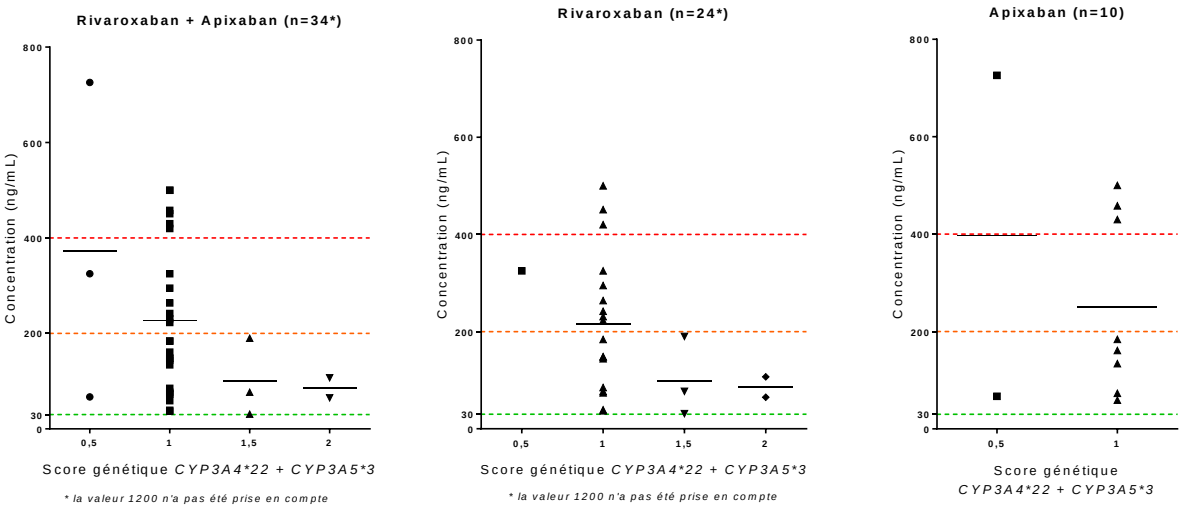

*Figure 24 : Variation de la concentration sanguine en AOD en fonction du score génétique composite CYP3A4*22 + CYP3A5*3.*

DISCUSSION

Les saignements survenant lors d'un traitement par AOD restent difficiles à prendre en charge, particulièrement pour le rivaroxaban et l'apixaban en l'absence d'antidote spécifique disponible. Dans ce contexte, il semble important d'explorer les causes de ces saignements et notamment de s'intéresser au métabolisme des AOD afin d'essayer de déterminer des profils de patients à risque et le cas échéant, de proposer pour ces patients une autre stratégie thérapeutique (ajustement posologique, alternative thérapeutique ou suivi thérapeutique rapproché). L'étude des polymorphismes génétiques, à l'origine d'une variabilité interindividuelle d'expression et/ou d'activité des protéines impliquées dans le métabolisme ou le transport des AOD (*CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1*) semble particulièrement importante pour comprendre leur impact sur la survenue des saignements.

Dans cette étude, nous avons choisi de comparer les fréquences génotypiques dans une population de patients ayant présenté un saignement sous traitement par rivaroxaban ou apixaban avec les fréquences génotypiques décrites de façon générale dans la population caucasienne. En effet, la population de patients consultant au CHU de Rouen a été par défaut assimilée à une population caucasienne. Nous aurions également pu comparer notre population de patients ayant présenté un saignement à une population contrôle de patients traités par rivaroxaban ou apixaban et qui n'ayant pas présenté de saignement depuis l'initiation de leur traitement (tels que les patients inclus avec un dosage seul). Cependant, une telle approche introduirait un biais important puisque la

survenue ultérieure d'un saignement ne peut être exclue chez un patient n'ayant jamais saigné au moment de l'analyse.

Les gènes étudiés ont été sélectionnés pour leur implication dans le transport et le métabolisme du rivaroxaban et de l'apixaban. La protéine P-gp et les CYP3A4/3A5 sont décrits respectivement comme transporteur et voies métaboliques majeures de ces molécules (9,10). Bien que le CYP2C19 soit *a priori* décrite comme étant une voie métabolique mineure pour l'apixaban (10), nous avons tout de même choisi d'étudier son polymorphisme, en nous inspirant de travaux précédemment publiés sur le rôle des polymorphismes des CYP3A4/5 et 2C19 sur l'exposition au voriconazole (103,104).

Les résultats de la comparaison des fréquences génotypiques ne permettent pas de conclure à une différence statistiquement significative pour notre population de patients qui ont présenté un saignement : absence « d'enrichissement » de la fréquence des polymorphismes étudiés dans la population de patients avec saignement. On peut simplement observer une tendance concernant l'augmentation de certains génotypes déficitaires :

- *CYP3A5*3* dans le groupe apixaban pour les saignements toutes gravités ainsi que pour les saignements majeurs.
- *ABCB1 3435C>T* dans le groupe rivaroxaban pour les saignements majeurs.

Concernant la relation entre le *CYP3A5*3* et apixaban, il n'y a pas de résultat significatif dans la littérature à ce jour. On dispose de résultats concernant l'impact de ce variant sur la pharmacocinétique de l'apixaban : les porteurs de l'allèle *3 (génotypes *1/*3 et *3/*3)

présentent une augmentation significative de la concentration résiduelle en apixaban dans l'étude de Ueshima (96), bien qu'il ait aussi été démontré dans une autre étude que ces patients avaient une meilleure clairance de l'apixaban (105). L'impact d'une augmentation de concentration sanguine sur la survenue de saignement reste à confirmer, nos résultats n'étant pas non plus significatifs. La base de données internationale de pharmacogénétique PharmGKB a attribué au variant *CYP3A5**3 un niveau de preuve 3 (faible) selon leur classification (106).

Pour le génotype 3435TT du gène *ABCB1*, l'étude de Gouin-Thibault a montré, en association avec le génotype 2677TT (autre variant *ABCB1*), une augmentation significative de l'AUC du rivaroxaban (84). Ce résultat concorde avec la tendance retrouvée dans notre étude, bien que nous ayons uniquement génotypé le variant 3435C>T. PharmGKB a attribué un niveau de preuve 4 (très faible) à ces variants évalués au cours d'études encore préliminaires. L'interprétation des variants du gène *ABCB1* est bien souvent difficile et les résultats sont contradictoires d'une étude à l'autre, en particulier du fait de sa fréquence très élevée dans la population générale. De plus, le lien entre polymorphisme génétique et activité protéique de la P-gp est controversé en fonction des substrats étudiés.

Enfin, concernant le *CYP3A4*22* et le *CYP2C19*2*, les génotypes délétères auraient une tendance à être moins fréquents pour les patients présentant un saignement, ce qui n'est pas en accord avec l'activité protéique des enzymes résultantes et de la pharmacodynamie des AOD.

Au cours de ces travaux, seuls les SNPs les plus fréquents et avec le meilleur niveau de preuve concernant leur impact sur une diminution de l'activité protéique des CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19 et de la P-gp ont été étudiés. À ce jour, en dehors de l'étude de Paré sur

le dabigatran en 2013 (88) aucune étude de type GWAS (*genome wide association study*) n'a été réalisée pour le rivaroxaban, l'apixaban ou l'édoxaban. Ces études à grande échelle mettant en œuvre un séquençage complet des gènes, soit « *whole exome », soit* d'un panel de gènes ciblés sur les gènes du transport et du métabolisme, pourraient permettre de mettre en évidence de nouveaux SNPs susceptibles d'augmenter l'exposition systémique aux AOD et/ou d'induire des saignements.

Lorsqu'un patient sous traitement par AOD présente un saignement, déterminer sa concentration sanguine à ce moment précis en mesurant l'activité anti-Xa (pour le rivaroxaban et l'apixaban) ou anti-IIa (pour le dabigatran) semble nécessaire pour tenter d'évaluer si ce traitement est en cause par un phénomène de surdosage. Cette concentration est également mesurée avant un acte invasif nécessaire afin d'évaluer le niveau d'exposition à l'AOD et mettre en œuvre la meilleure prise en charge selon les avis du GIHP (32). Une simple mesure de concentration sanguine sans connaissance de l'heure précise de la dernière prise du traitement est particulièrement hasardeuse compte tenu de l'amplitude des concentrations entre le « pic des concentrations » (concentration sanguine maximale) et la concentration « résiduelle » (concentration sanguine mesurée avant la prise suivante du traitement). La mesure de concentration plasmatique des AOD dans ces conditions est donc difficilement interprétable selon les principes habituels de la pharmacologie. Ceci est d'autant plus vrai concernant les AOD, du fait de leur importante variabilité interindividuelle d'exposition systémique. La détermination de la concentration sanguine par mesure de l'activité anti-Xa est un dosage plus rapide (ce qui convient mieux aux situations urgentes) mais peut-être moins spécifique qu'une mesure par

HPLC-MS/MS (spectrométrie de masse couplée à la chromatographie liquide haute performance), méthode de référence utilisée dans les études pharmacocinétiques sur les AOD (21). Toutefois, des études ont montré une excellente corrélation entre les mesures indirectes (par mesure de l'activité anti-IIa ou Xa) effectuée par les laboratoires d'hématologie et les dosages HPLC-MS/MS réalisés par les laboratoires de pharmacologie (21,107–109). Enfin, il est important de souligner que la mesure par la méthode HPLC-MS/MS quantifie la fraction totale, à la fois libre et liée aux protéines plasmatiques (par définition non active), alors que la mesure indirecte en hématologie reflète réellement la pharmacodynamie par quantification de la fraction libre du médicament, ce qui est un avantage de cette méthode, en plus de celui d'être rapide.

Dans cette étude, la notion de concentration au « pic » ou « résiduelle » n'a été déterminée que pour 12 patients dont 7 avaient présenté un saignement, du fait de nombreuses données manquantes concernant la date et l'heure de dernière prise de l'AOD avant le dosage. Ces données manquantes sont susceptibles de biaiser les interprétations et les résultats de nos analyses statistiques sur les concentrations sanguines d'AOD. En se basant sur les données pharmacocinétiques (28), il a été proposé que les concentrations ≥400 ng/mL sont associées à un risque de surdosage. 7 patients sur 20 ayant présenté un saignement et pour lesquels un dosage a été effectué avaient une concentration d'AOD ≥400 ng/mL, dont 1 saignement majeur (rectorragies et déglobulisation à 9,2 g/dL sous rivaroxaban).

En étudiant la corrélation existante entre les concentrations sanguines en AOD et le score génétique des variants *CYP3A4*22* et *CYP3A5*3*, on retrouve de manière significative un impact combiné des génotypes déficitaires sur l'augmentation de ces concentrations. Ce résultat est à modérer par le faible effectif au cours de notre étude qui constitue une

limite importante et entraine un manque de puissance de notre analyse statistique, mais il semble logique que ces variants déficitaires provoquent une inhibition du métabolisme similaire à celle engendrée par l'administration concomitante d'inhibiteurs enzymatiques puissants des CYP3A4 et CYP3A5, aboutissant à une augmentation des concentrations sanguines du rivaroxaban et de l'apixaban. Dans notre étude, cet impact doit être attribué principalement au variant *CYP3A5*3* puisque nos résultats comportent une très faible proportion de patients déficitaires *CYP3A4*22*. Cependant il a été récemment démontré dans une étude russe que les concentrations résiduelles et au pic du rivaroxaban sont significativement corrélées à l'activité du CYP3A4 (93).

Lorsque l'on ajoute le variant *ABCB1 3435C>T* dans le calcul du score génétique ou lorsqu'il est étudié seul, il n'y a plus d'impact significatif sur l'augmentation de concentration avec les génotypes déficitaires. Le rôle du polymorphisme *ABCB1 3435C>T* dans la modification d'exposition systémique au rivaroxaban et à l'apixaban reste donc incertain et devrait nécessiter des travaux ultérieurs.

Ces résultats sont donc à interpréter avec précaution et devront être confirmés dans des études prospectives ultérieures, du fait de l'analyse réalisée ici à partir de différentes concentrations et non pas uniquement des concentrations résiduelles ou au pic, comme mentionné précédemment.

De nombreuses co-variables sont également manquantes, du fait notamment du recueil rétrospectif des données au cours de cette étude et qui constitue une autre limite à l'interprétation de nos résultats. En effet, l'absence de certaines données et l'effectif

relativement limité des cas étudiés ne permettent pas de réaliser une analyse de type multivariée. Nous avons de ce fait analysé les données de manière indépendante.

L'adaptation des posologies à la clairance de la créatinine pour le rivaroxaban et à l'association âge + poids + créatininémie pour l'apixaban a été respectée chez tous les patients ayant présenté un saignement. Cependant, la clairance de la créatinine a été calculée au moyen de la formule de Cockroft et Gault (CG), car elle est utilisée pour définir les seuils d'adaptation posologique et de contre-indication des AOD. Par rapport à la formule MDRD (*modification of diet in renal disease*), la formule de CG sous-estime la fonction rénale du sujet âgé et la surestime chez le sujet obèse et le sujet jeune ayant une diminution du DFG (débit de filtration glomérulaire) (110). Dans notre étude, on constate en effet que 10/14 patients ≥70 ans ont une valeur MDRD supérieure à celle de CG, et que 11/12 patients <70 ans ont une valeur de MDRD plus faible que celle de CG. Ainsi, la patiente dont la situation clinique a été décrite précédemment avec une clairance rénale selon CG estimée à 16 mL/min (proche du seuil de contre-indication du rivaroxaban de 15 mL/min) obtient une clairance MDRD estimée à 36 mL/min.

Le rivaroxaban et l'apixaban étant fortement liés aux protéines plasmatiques, une diminution des protéines plasmatiques et notamment l'albumine peut augmenter la fraction libre de ces molécules dans le sang, et *in fine* conduire à un surdosage. Nous ne disposons pas d'un nombre de mesures suffisantes pour étudier ce lien entre l'albuminémie et la concentration plasmatique en AOD.

Le recueil des co-médications des patients a été réalisé à partir de comptes-rendus d'hospitalisation notamment ceux des urgences, et il est probable que des informations soient manquantes ou erronées. Aucune interaction médicamenteuse pouvant avoir un

impact fort sur la pharmacodynamie des AOD n'a été détectée chez les patients ayant présenté un saignement. Cependant, les antidépresseurs qui induisent une inhibition plus ou moins sélective de la recapture de la sérotonine (ISRS et IRSNa) perturbent l'agrégation plaquettaire. Leur administration concomitante avec les AOD relève uniquement des précautions d'emploi. De nombreux cas cliniques de saignements sont cités dans la littérature avec comme seule cause probable l'association des AOD avec un ISRS ou un IRSNa, tels qu'une série de cas d'hémopéricardes sous apixaban rapportés en 2017 par Sablani (111).

Parmi les co-variables étudiées, nous n'avons pas retrouvés d'impact significatif du poids, de la posologie ajustée au poids corporel en mg/kg/prise, de la concentration sanguine en AOD (brute ou ajustée à la dose et à la masse des patients), de la créatininémie et de la clairance de la créatinine sur la survenue de saignements majeurs. Par contre, l'indication de traitement pour FANV et l'âge élevé présentent un impact sur la survenue des saignements majeurs par rapport aux autres types de saignements. De plus, on constate que la concentration en AOD est plus élevée chez les patients âgés et les patients traités par FANV, bien que l'élévation de concentration n'ait pas démontré d'impact significatif sur la gravité des saignements. Enfin, les patients traités pour une FANV sont les plus âgés dans notre étude, ce qui est en accord avec la prévalence de cette pathologie dans la population : la prévalence chez les moins de 50 ans est de 0,05 % chez l'homme et 0,01 % chez la femme alors que chez les patients de plus de 80 ans elle atteint 6,5 % chez l'homme et 5,2 % chez la femme (112).

Les méno-métrorragies ont été constatées majoritairement chez des patientes traitées par rivaroxaban (10/29 dont 2 saignements majeurs) en comparaison à l'apixaban

(1/9, saignement mineur). Cet effet indésirable est décrit dans le RCP de chacune des deux molécules : fréquent à très fréquent concernant les femmes âgées de moins de 55 ans traitées par rivaroxaban pour une MTEV et la prévention des récidives (9) ; peu fréquent pour l'apixaban (10). Des études récentes évoquent un taux de ménorragies de 20 à 25 % pour les patientes traitées par le rivaroxaban (113–115), et de l'ordre de 9 % pour l'apixaban (115), ce qui concorde avec nos résultats.

Concernant les autres types de saignements, les hémorragies digestives sont décrites comme fréquentes et les hémorragies cérébrales peu fréquentes pour les deux molécules (9,10). Au cours de notre étude, ce sont les 2 types de d'hémorragies les plus fréquentes après le méno-métrorragies. Dans l'étude récente menée par Eisho, les saignements majeurs digestifs dans une cohorte de 111 patients traités par apixaban représentaient 72 % et les saignements majeurs cérébraux 14 % (116).

Enfin, dans cette étude, nous n'avons pas analysé l'impact du délai entre l'initiation du traitement par AOD et la survenue d'un saignement, ni la présence d'une hypertension artérielle en tant que facteur déclenchant d'un saignement. Ces facteurs pourraient être liés à la gravité et la localisation du saignement selon d'autres données publiées récemment (111,117).

CONCLUSION

Les résultats de cette étude ne nous permettent pas de conclure à l'existence d'une relation entre des variants déficitaires *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2C19*2* et *ABCB1 3435C>T* et la survenue des saignements chez des patients traités par AOD de type anti-Xa d'une part et l'augmentation d'exposition systémique de l'AOD d'autre part, ni sur le lien entre l'augmentation d'exposition systémique de l'AOD et la gravité du saignement. Seules des tendances concernant l'impact du *CYP3A5**3 et de *ABCB1 3435C>*T sur la survenue de saignements majeurs chez les patients traités respectivement par apixaban et rivaroxaban ont pu être observées. Ces résultats sont surprenants compte tenu de l'effet attendu de ces polymorphismes sur le métabolisme et/ou le transport des AOD, reproduisant par ailleurs des phénomènes similaires à certaines interactions médicamenteuses décrites et connues pour augmenter l'exposition aux AOD et favoriser le risque de saignements. Une des principales limites de notre étude est l'effectif limité de notre échantillon, principalement en ce qui concerne le groupe apixaban. Une étude à plus grande échelle et prospective, afin de maitriser le recrutement pour limiter au maximum les données manquantes, apparait indispensable pour vérifier ces résultats préliminaires. Si ces résultats se voient confirmés, la discussion serait ouverte pour adapter au mieux la stratégie thérapeutique des patients ayant un profil à risque de saignement sous AOD. Il pourrait leur être proposé par exemple une alternative thérapeutique telle que les AVK, dont le suivi biologique repose sur l'INR. Cependant, des polymorphismes génétiques impactent largement la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des AVK, notamment ceux des gènes *VKORC1* (risque de résistance au traitement), *CYP2C9* (risque de surexposition au traitement) et dans une moindre mesure *CYP2C19* et *CYP4F2* (118–120).

BIBLIOGRAPHIE

1. Lamoureux F, Duflot T, French Network of Pharmacogenetics (RNPGX) (2017). Pharmacogenetics in cardiovascular diseases: State of the art and implementation-recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*, 72(2), 257-67.

2. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. (1999). Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 353(9154), 717-9.

3. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, *et al.* (2005). Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*, 352(22), 2285-93.

4. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, *et al.* (2009). Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 302(8), 849-57.

5. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, *et al.* (2009). Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 360(4), 363-75.

6. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, *et al.* (2010). Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 121(4), 512-8.

7. Bertoletti L, Ollier E, Duvillard C, Delavenne X, Beyens M-N, De Magalhaes E, *et al.* (2017). Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism. *Pharmacol Res*, 118, 33-42.

8. Boehringer Ingelheim. PRADAXA® : Résumé des caractéristiques du produit (2017).

9. Bayer Healthcare. XARELTO® : Résumé des caractéristiques du produit (2015).

10. Bristol Myers Squibb. ELIQUIS® : Résumé des caractéristiques du produit (2017).

11. Daiichi Sankyo Europe. LIXIANA® : Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_ Information/human/002629/WC500189045.pdf, consulté le 28 août 2018.

12. Grottke O, Fries D, Nascimento B. (2015). Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(2), 113-22.

13. Haute Autorité de Santé. LIXIANA® : Avis de la commission de transparence du 06/07/2016.

14. Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux (février 2018).

15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, *et al.* (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Kardiol Pol*, 74(12), 1359-469.

16. Cesarman-Maus G, Ruiz-Argüelles GJ. (2017). News in the Indications of Direct Oral Anticoagulants According to the American College of Chest Physicians 2016 Guidelines. *Curr Drug Metab*, 18(7), 651-6.

17. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier (avril 2008).

18. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2005). Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 3(4), 692-4.

19. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, *et al.* (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*, 70(24), 3042-67.

20. Samuelson BT, Cuker A. (2017). Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants. *Blood Rev*, 31(1), 77-84.

21. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, *et al.* (2018). International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*, 118(3), 437-50.

22. Becker RC, Yang H, Barrett Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, *et al*. (2011). Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban - an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*, 32(2), 183-7.

23. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, *et al.* (2012). Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*, 107(2), 379-87.

24. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet J-P, Faraoni D, Fontana P, *et al.* (2017). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 36(1), 73-6.

25. Warkentin TE, Margetts P, Connolly SJ, Lamy A, Ricci C, Eikelboom JW. (2012). Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*, 119(9), 2172-4.

26. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, *et al.* (2014). The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*, 63(4), 321-8.

27. Albaladejo P, Samama C-M, Sié P, Kauffmann S, Mémier V, Suchon P, *et al.* (2017). Management of Severe Bleeding in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants: An Observational Registry Analysis. *Anesthesiology*, 127(1), 111-20.

28. Cuker A. (2016). Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis*, 41(2), 241-7.

29. Ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. (2017). Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag*, 13, 457-67.

30. ClinicalTrials.gov. Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy With Dabigatran Etexilate (RE-LY). NCT00262600. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262600, consulté le 23 septembre 2018.

31. ClinicalTrials.gov. An Efficacy and Safety Study of Rivaroxaban With Warfarin for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System Systemic Embolism in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (ROCKET-AF). NCT00403767. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00403767, consulté le 23 septembre 2018.

32. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, *et al.* (2013). Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*, 106(6-7), 382-93.

33. Godier A, Dincq A-S, Martin A-C, Radu A, Leblanc I, Antona M, *et al.* (2017). Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, 38(31), 2431-9.

34. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, *et al.* (1997). Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 28(1), 1-5.

35. Miyares MA, Kuyumjian Y, Eaves S, Dollard E. (2015). Idarucizumab, a Humanized, Monoclonal Antibody Fragment for Immediate Reversal of Dabigatran. *J Pharm Pract*, 28(6), 548-54.

36. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, *et al.* (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*, 377(5), 431-41.

37. Boehringer Ingelheim. PRAXBIND® : Résumé des caractéristiques du produit (2016).

38. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, *et al.* (2015). A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*, 113(5), 943-51.

39. Dager WE, Banares L. (2017). Reversing the anticoagulation effects of dabigatran. *Hosp Pract*, 45(2), 29-38.

40. ClinicalTrials.gov. Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarucizumab (RE-VERSE-AD). NCT02104947. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947, consulté le 23 septembre 2018.

41. Cappellari M, Forlivesi S, Squintani GM, Facchinetti R, Bovi P. (2017). Intravenous thrombolysis for stroke after Dabigatran reversal with Idarucizumab: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 43(4), 528-9.

42. Ng FC, Bice J, Rodda A, Lee-Archer M, Crompton DE. (2017). Adverse clinical outcomes after dabigatran reversal with idarucizumab to facilitate acute stroke thrombolysis. *J Neurol*, 264(3), 591-4.

43. Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V, Gandrille S, Gaussem P, Le Bonniec B. (2018). FXa-α2-Macroglobulin Complex Neutralizes Direct Oral Anticoagulants Targeting FXa In Vitro and In Vivo. *Thromb Haemost*, 118(9), 1535-1544.

44. Godier A, Martin A-C, Rosencher N, Susen S. (2016). Direct oral anticoagulant associated bleeding. *J Mal Vasc*, 41(4), 272-8.

45. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, *et al.* (2016). Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 375(12), 1131-41.

46. Kalathottukaren MT, Creagh AL, Abbina S, Lu G, Karbarz MJ, Pandey A, *et al.* (2018). Comparison of reversal activity and mechanism of action of UHRA, andexanet, and PER977 on heparin and oral FXa inhibitors. *Blood Adv*, 2(16), 2104-14.

47. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. (2010). Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet*, 49(4), 259-68.

48. Ufer M. (2010). Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost*, 103(3), 572-85.

49. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. (2011). Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*, 7(4), 281-7.

50. Ishiguro N, Kishimoto W, Volz A, Ludwig-Schwellinger E, Ebner T, Schaefer O. (2014). Impact of endogenous esterase activity on in vitro p-glycoprotein profiling of dabigatran etexilate in Caco-2 monolayers. *Drug Metab Dispos*, 42(2), 250-6.

51. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. (2008). The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*, 36(2), 386-99.

52. O'connor CT, Kiernan TJ, Yan BP. (2017). The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 13(7), 725-39.

53. Harder S. (2014). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J*, 12, 22.

54. Danielson PB. (2002). The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab*, 3(6), 561-97.

55. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. (2011). Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J*, 11(4), 274-86.

56. Werk AN, Cascorbi I. (2014). Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*, 96(3), 340-8.

57. UniProt. CYP3A4 - Cytochrome P450 3A4 - Homo sapiens (Human) - CYP3A4 gene & protein. https://www.uniprot.org/uniprot/P08684#structure, consulté le 26 août 2018.

58. UniProt. CYP3A5 - Cytochrome P450 3A5 - Homo sapiens (Human) - CYP3A5 gene & protein. https://www.uniprot.org/uniprot/P20815#structure, consulté le 26 août 2018.

59. Hashimoto H, Toide K, Kitamura R, Fujita M, Tagawa S, Itoh S, *et al.* (1993). Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *Eur J Biochem*, 218(2), 585-95.

60. NCBI. rs35599367 : Reference SNP Cluster Report. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ projects/ SNP/snp_ref.cgi?rs=35599367, consulté le 21 mai 2018.

61. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, *et al.* (2001). Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*, 27(4), 383-91.

62. NCBI. rs776746 : Reference SNP Cluster Report ** With drug-response allele ** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=776746, consulté le 21 mai 2018.

63. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Watanabe H, Shiseki K, Saeki M, Nakamura T, *et al.* (2004). Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population. *Hum Mutat*, 23(1), 100.

64. Klose TS, Blaisdell JA, Goldstein JA. (1999). Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol*, 13(6), 289-95.

65. Chen Y, Goldstein JA. (2009). The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Curr Drug Metab,* 10(6), 567-78.

66. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, Persson A, Burkhardt S, Mkrtchian S, *et al.* (2010). Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor α: implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Mol Pharmacol*, 78(5), 886-94.

67. UniProt. CYP2C19 - Cytochrome P450 2C19 - Homo sapiens (Human) - CYP2C19 gene & protein. https://www.uniprot.org/uniprot/P33261, consulté le 26 août 2018.

68. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. (1994). The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*, 269(22), 15419-22.

69. Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot J-S, Thorn CF, Altman RB, *et al.* (2012). PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*, 22(2), 159-65.

70. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. (2005). Characterization of the human MDR1 gene. *AAPS J*, 7(1), E1-5.

71. Brinkmann U, Eichelbaum M. (2001). Polymorphisms in the ABC drug transporter gene MDR1. *Pharmacogenomics J*, 1(1), 59-64.

72. Idriss HT, Hannun YA, Boulpaep E, Basavappa S. (2000). Regulation of volume-activated chloride channels by P-glycoprotein: phosphorylation has the final say! *J Physiol (Lond)*, 524 Pt 3, 629-36.

73. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, *et al.* (2009). Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*, 323(5922), 1718-22.

74. UniProt. ABCB1 - Multidrug resistance protein 1 - Homo sapiens (Human) - ABCB1 gene & protein. https://www.uniprot.org/uniprot/P08183#structure, consulté le 26 août 2018.

75. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, *et al.* (2011). Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*, 21(3), 152-61.

76. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. (2007). ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J*, 7(3), 154-79.

77. NCBI. rs1128503 : Reference SNP Cluster Report ** With Benign allele ** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1128503, consulté le 28 mai 2018.

78. NCBI. rs2032582 : Reference SNP Cluster Report ** With drug-response,untested allele ** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2032582, consulté le 28 mai 2018.

79. NCBI. rs1045642 : Reference SNP Cluster Report ** With drug-response allele ** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1045642, consulté le 28 mai 2018.

80. NCBI. rs4148738 : Reference SNP Cluster Report. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4148738, consulté le 28 mai 2018.

81. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, *et al.* (2001). Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther*, 70(2), 189-99.

82. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, *et al.* (2003). Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics*, 13(8), 481-94.

83. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. (2005). Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*, 15(10), 693-704.

84. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, Siguret V, Salem JE, Narjoz C, *et al.* (2017). Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*, 15(2), 273-83.

85. Wu L-X, Zhao H-B, Wen C-J, Li Y, Shao Y-Y, Yang Z, *et al.* (2016). Combined Influence of Genetic Polymorphism and DNA Methylation on ABCB1 Expression and Function in Healthy Chinese Males. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 42(4), 627-634.

86. Merali Z, Ross S, Paré G. (2014). The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect. *Drug Metabol Drug Interact*, 29(3), 143-51.

87. Shi J, Wang X, Nguyen J-H, Bleske BE, Liang Y, Liu L, *et al.* (2016). Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*, 119, 76-84.

88. Paré G, Eriksson N, Lehr T, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz MD, *et al.* (2013). Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*, 127(13), 1404-12.

89. UniProt. CES1 - Liver carboxylesterase 1 precursor - Homo sapiens (Human) - CES1 gene & protein. https://www.uniprot.org/uniprot/P23141, consulté le 26 août 2018.

90. Sychev DA, Levanov AN, Shelekhova TV, Bochkov PO, Denisenko NP, Ryzhikova KA, *et al.* (2018). The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty. *Pharmgenomics Pers Med*, 11, 127-37.

91. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Cappucci F, Tiscia GL, *et al.* (2016). Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. *Thromb Res*, 144, 1-5.

92. Ing Lorenzini K, Daali Y, Fontana P, Desmeules J, Samer C. (2016). Rivaroxaban-Induced Hemorrhage Associated with ABCB1 Genetic Defect. *Front Pharmacol*, 7, 494.

93. Sychev DA, Vardanyan A, Rozhkov A, Hachatryan E, Badanyan A, Smirnov V, *et al.* (2018). CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis. *Genet Test Mol Biomarkers*, 22(1), 51-4.

94. Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock RJ, Mohrenweiser HW, *et al.* (2001). Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther*, 299(3), 825-31.

95. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, Paoletti O, Tiscia GL, Santacroce R, *et al.* (2016). ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*, 145, 24-6.

96. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, *et al.* (2017). Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics*, 27(9), 329-36.

97. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, *et al.* (2018). Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*, 11, 43-9.

98. Ašić A, Marjanović D, Mirat J, Primorac D. (2018). Pharmacogenetics of novel oral anticoagulants: a review of identified gene variants & future perspectives. *Per Med*, 15(3), 209-21.

99. Vandell AG, Lee J, Shi M, Rubets I, Brown KS, Walker JR. (2018). An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLCO1B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J,* 18(1), 153-9.

100. Sennesael A-L, Panin N, Vancraeynest C, Pochet L, Spinewine A, Haufroid V, *et al.* (2018). Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines. *Sci Rep*, 8(1), 10514.

101. Gautier-Veyret E, Fonrose X, Tonini J, Thiebaut-Bertrand A, Bartoli M, Quesada J-L, *et al.* (2015). Variability of voriconazole plasma concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of cytochrome p450 polymorphisms and comedications on initial and subsequent trough levels. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(4), 2305-14.

102. Haute Autorité de Santé. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives (2014).

103. Lamoureux F, Duflot T, Woillard J-B, Metsu D, Pereira T, Compagnon P, *et al.* (2016). Impact of CYP2C19 genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*, 47(2), 124-31.

104. Duflot T, Schrapp A, Bellien J, Lamoureux F. (2018). Impact of CYP3A4 Genotype on Voriconazole Exposure. *Clin Pharmacol Ther*, 103(2), 185-6.

105. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, *et al.* (2018). Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*, 84(6), 1301-12.

106. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al.* (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 92(4), 414-7.

107. Derogis PBM, Sanches LR, de Aranda VF, Colombini MP, Mangueira CLP, Katz M, *et al.* (2017). Determination of rivaroxaban in patient's plasma samples by anti-Xa chromogenic test associated to High Performance Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). *PLoS ONE*, 12(2), e0171272.

108. Skeppholm M, Al-Aieshy F, Berndtsson M, Al-Khalili F, Rönquist-Nii Y, Söderblom L, *et al.* (2015). Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*, 136(1), 148-53.

109. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné J-M, *et al.* (2013). Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 110(4), 723-31.

110. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. (2009). Evaluation of glomerular filtration rate and proteinuria for the diagnosis of chronic kidney disease. *Nephrol Ther*, 5(4), 302-5.

111. Sablani N, Garg J, Hasan B, Patel R, Martinez MW. (2017). First reported case series in the United States of hemopericardium in patients on apixaban. *HeartRhythm Case Rep*, 4(2), 82-4.

112. Guize L, Thomas F, Bean K, Benetos A, Pannier B. (2007). Atrial fibrillation: prevalence, risk factors and mortality in a large French population with 15 years of follow-up. *Bull Acad Natl Med*, 191(4-5), 791-805.

113. De Crem N, Peerlinck K, Vanassche T, Vanheule K, Debaveye B, Middeldorp S, *et al.* (2015). Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res*, 136(4), 749-53.

114. Ferreira M, Barsam S, Patel JP, Czuprynska J, Roberts LN, Patel RK, *et al.* (2016). Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban. *Br J Haematol*, 173(2), 314-5.

115. Myers B, Webster A. (2017). Heavy menstrual bleeding on Rivaroxaban - Comparison with Apixaban. *Br J Haematol*, 176(5), 833-5.

116. Eisho S, Salem NM, Hoffman JL, Koerber JM, Smythe MA. (2018). Major bleeding with apixaban in atrial fibrillation: patient characteristics, management, and outcomes. *Hosp Pract (1995)*, 1-5.

117. Frol S, Pretnar Oblak J. (2018). Early Outcome after Intracranial Hemorrhage Related to Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Interv Neurol*, 7(1-2), 19-25.

118. Cavallari LH, Shin J, Perera MA. (2011). Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. *Pharmacotherapy*, 31(12), 1192-207.

119. Mazur-Bialy AI, Zdebska K, Wypasek E, Undas A. (2013). Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants. *Thromb Res*, 131(3), 279-80.

120. Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. (2018). Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget*, 9(49), 29238-58.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisée de mes Confrères si je manque à mes engagements.

RAYMOND Johanna

Polymorphismes génétiques et survenue de saignements sous anticoagulants oraux d'action directe : étude rétrospective dans une série de patients traités par rivaroxaban ou apixaban au CHU de Rouen.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 105 p.

RESUME

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des anticoagulants oraux d'action directe (AOD) ciblant le facteur Xa de coagulation, indiqués dans la prise en charge curative et préventive des événements thromboemboliques veineux. Ils sont caractérisés par une importante variabilité pharmacocinétique/pharmacodynamique intra- et interindividuelle. Cependant, leur suivi biologique n'est pas nécessaire pour en adapter les posologies : ils représentent donc une bonne alternative thérapeutique au traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK). Des événements indésirables de type hémorragique sont tout de même fréquents, et en l'absence d'antidote disponible pour ces deux molécules, leur prise en charge médicale reste difficile.

Le transport et le métabolisme du rivaroxaban et de l'apixaban font intervenir principalement la P-glycoprotéine (P-gp) et les CYP3A4/5, codés respectivement par les gènes *ABCB1*, *CYP3A4* et *CYP3A5*. Ces gènes sont soumis à un polymorphisme et certains variants fréquents sont responsables d'augmentations ou de diminutions importantes d'activité des protéines codées par ces gènes, tels que *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* et *ABCB1 3435C>T*. Cette variation d'origine génétique du métabolisme et/ou du transport des AOD pourrait conduire à une augmentation des concentrations sanguines et être liée à la survenue de saignements. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de ces polymorphismes génétiques sur l'exposition aux AOD et la survenue de saignements.

Une étude rétrospective a été réalisée à partir d'une cohorte de 38 patients ayant présenté un saignement (dont 15 majeurs), nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative de la fréquence des allèles mutés pour les variants étudiés. Cependant, nous rapportons une tendance en faveur d'un impact positif des polymorphismes *CYP3A5*3* et *ABCB1 3435C>T* sur la survenue de saignements, respectivement chez les patients traités par apixaban et rivaroxaban. Ces résultats seront à confirmer prochainement dans une étude prospective à plus grande échelle.

MOTS CLES : polymorphismes génétiques, pharmacogénétique, saignement, rivaroxaban, apixaban, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1*.

JURY

Président : Pr Rémi VARIN, Professeur de Pharmacie

Membres : Dr Fabien LAMOUREUX, Docteur en Pharmacie
Dr Youssef BENNIS, Maître de conférences de Médecine
Dr Paul BILLOIR, Docteur en Pharmacie
Dr Gaëlle DECREAU-GAILLON, Docteur en Médecine
Dr Charles HERVOUET, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 12 octobre 2018